

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Strimvelis 1-10 millones de células/ml dispersión para perfusión.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### 2.1 Descripción general

Una fracción celular autóloga enriquecida con células CD34<sup>+</sup>, que contiene células CD34<sup>+</sup> transducidas con un vector retroviral que codifica la secuencia de ADNc de adenosin deaminasa (ADA) humana de las células madre/progenitoras hematopoyéticas humanas (CD34<sup>+</sup>).

### 2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

El producto terminado está compuesto por una o más bolsas de etilenvinilacetato (EVA) que contienen una fracción celular autóloga enriquecida con células CD34<sup>+</sup>, que contiene células CD34<sup>+</sup> transducidas con un vector retroviral que codifica la secuencia de ADNc de ADA humana

La información cuantitativa sobre las células CD34<sup>+</sup>/kg y total de células en el producto se presenta en el etiquetado, para cada lote. La concentración es de 1-10 millones de células CD34<sup>+</sup>/ml.

#### Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene 0,15 mmoles de sodio por ml (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión para perfusión.

Una dispersión de células de incolora a rosa con apariencia de turbia a transparente.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Strimvelis está indicado para el tratamiento de pacientes con inmunodeficiencia combinada grave debida a la deficiencia de adenosin deaminasa (ADA-SCID), para los que no exista un donante de células madre compatible respecto a los antígenos leucocitarios humanos (HLA) (ver sección 4.2 y sección 4.4).

### 4.2 Posología y forma de administración

Strimvelis se debe administrar en un centro de trasplante especializado, por un médico con experiencia previa en el tratamiento y manejo de los pacientes con ADA-SCID y en el uso de productos de terapia génica *ex vivo* de células CD34<sup>+</sup> autólogas. Strimvelis sólo se debe administrar previa consulta con el paciente y/o la familia. Los pacientes se podrán inscribir en un registro postratamiento y serán objeto de seguimiento a largo plazo.

Se requiere una reserva de células madre CD34<sup>+</sup> que contenga al menos 1 millón de células CD34<sup>+</sup> por kg. Ésta debe ser extraída del paciente por lo menos 3 semanas antes del tratamiento con Strimvelis. Esta reserva de células madre se recoge para su uso como tratamiento de rescate en caso de que existiera un error durante la fabricación del producto, fallo del trasplante o aplasia medular prolongada después del tratamiento con Strimvelis.

El paciente debe ser capaz de donar un número suficiente de células CD34<sup>+</sup> para aportar un mínimo de 4 millones de células CD34<sup>+</sup> purificadas/kg, requeridas para la fabricación de Strimvelis.

Strimvelis está indicado únicamente para uso autólogo (ver sección 4.4).

Antes de la perfusión, se debe confirmar que la identidad del paciente coincide con la información esencial única del paciente incluida en la(s) bolsa(s) de perfusión y/o el envase de Strimvelis (ver secciones 4.4 y 6.6).

#### *Tratamiento previo de acondicionamiento*

Se recomienda que tres días antes de la administración de Strimvelis, se administre por vía intravenosa 0,5 mg/kg de busulfano cada 6 horas durante dos días consecutivos. La dosis total de busulfano es de 4 mg/kg, dividido en 8 dosis de 0,5 mg/kg. Los niveles plasmáticos de busulfano se deben medir después de la primera dosis de cada día mediante un muestreo serial de sangre utilizando un método apropiado. Si el AUC de busulfano supera los 4.000 nanogramos/ml\*h (974 µmol/L.minuto), se debe reducir convenientemente la dosis basado en el AUC.

#### *Premedicación*

Se recomienda administrar un antihistamínico por vía intravenosa 15-30 minutos antes de la perfusión de Strimvelis.

#### Posología

El rango de dosis de Strimvelis recomendado está entre 2 y 20 millones de células CD34<sup>+</sup>/kg.

Si el producto contiene menos de 2 millones de células CD34<sup>+</sup>/kg, el médico debe decidir si proceder con la administración, basándose en una evaluación del beneficio/riesgo individual. Se observó un fracaso del tratamiento en un paciente tratado en los ensayos clínicos con <2 millones de células CD34<sup>+</sup>/kg.

Strimvelis debe ser administrado sólo una vez.

#### Poblaciones especiales

##### *Personas de edad avanzada*

Strimvelis no está indicado para uso en pacientes >65 años de edad, ya que no se ha estudiado en este grupo de edad.

##### *Insuficiencia renal*

Strimvelis no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal. No se espera que sea necesario ningún ajuste de dosis.

##### *Insuficiencia hepática*

Strimvelis no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. No se espera que sea necesario ajustar la dosis.

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Strimvelis en niños de menos de seis meses de edad o mayores de 6 años y 1 mes (ver sección 4.4). No hay datos disponibles.

## Forma de administración

Strimvelis es para perfusión intravenosa.

Se debe utilizar un set con filtro para la administración de las transfusiones. Únicamente se deben utilizar los filtros diseñados para su uso con un set de transfusión, para evitar la supresión inadvertida de las células del producto.

La velocidad de perfusión no debe exceder los 5 ml/kg/h. El período de administración es de aproximadamente 20 minutos (ver sección 6.6). Después de la administración, se debe utilizar una jeringa de 50 ml llena de solución salina para enjuagar la bolsa.

## Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el producto

Este medicamento contiene células genéticamente modificadas. Se deben seguir las pautas de bioseguridad local aplicables para tales productos (ver sección 6.6).

Strimvelis no se analiza frente a agentes infecciosos transmisibles. Por lo tanto, los profesionales de la salud que manejen Strimvelis deben tomar las precauciones apropiadas para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al producto o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Antecedentes actuales o previos de leucemia o mielodisplasia.

Prueba positiva para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o presencia de cualquier otro agente infeccioso transmisible listado en la directiva vigente de tejidos y células de la UE antes del cultivo de médula ósea.

Antecedentes previos de terapia génica.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Strimvelis está indicado exclusivamente para uso autólogo y nunca se debe administrar a pacientes que no sean el donante original de células CD34<sup>+</sup>.

En algunos casos el paciente puede no poder recibir Strimvelis por cuestiones de fabricación. Después de la notificación, el médico puede necesitar modificar, en consecuencia, el programa de tratamiento del paciente (es decir, terminar el acondicionamiento con busulfano y/o administrar el tratamiento de reserva de células madre, si procede).

Los resultados del control de calidad de la etapa dos sólo estarán disponibles después de que el producto haya sido perfundido. Si tras la perfusión de Strimvelis se identificaran cuestiones de calidad clínicamente relevantes, como resultados fuera de especificación, se notificará al médico. El médico debe supervisar y/o tratar al paciente según sea el caso.

Strimvelis se debe utilizar con precaución en pacientes mayores de 6 años y 1 mes y menores de 6 meses, ya que no existen datos de ensayos clínicos en estos rangos de edad. Los pacientes de mayor edad normalmente son menos capaces de donar un número elevado de células CD34<sup>+</sup> lo que puede significar que no se puedan tratar pacientes de mayor edad. La producción exitosa de células T tras la administración de Strimvelis es probable que también se vea afectada por la función tímica residual, la cual puede verse disminuida en los niños mayores. El uso de Strimvelis en pacientes mayores a los anteriormente estudiados debe ser cuidadosamente considerado y reservado únicamente para las ocasiones donde se han agotado todas las opciones de tratamiento razonables.

Se puede tratar con Strimvelis a los pacientes a los que se les haya hecho la prueba de la hepatitis C y hayan dado un resultado positivo, cuando se demuestre ausencia de infección en curso utilizando un test de ácidos nucleicos con un límite de cuantificación de  $\leq 15$  UI/ml. Se requieren resultados del ensayo negativos al menos 3 veces consecutivas en un periodo de al menos 4 semanas, tras la finalización del tratamiento para la hepatitis C, habiendo realizado el test final no más de 3 días antes del cultivo celular.

Strimvelis se debe utilizar con precaución en pacientes con hipersensibilidad a los aminoglucósidos o a la albúmina sérica bovina.

No se han notificado casos de leucemia o mielodisplasia después del tratamiento con Strimvelis. Sin embargo, se han documentado inserciones del vector en regiones cromosómicas previamente asociadas con leucemia en ensayos comparables de terapia génica en el síndrome de Wiskott Aldrich, X-SCID y enfermedad granulomatosa crónica. Se han detectado sitios de inserción retroviral (RIS) adyacentes o dentro de CCND2 y LMO2 y existe un riesgo potencial de transformación leucémica después del tratamiento con Strimvelis. Se recomienda monitorizar a los pacientes a largo plazo con visitas al menos anuales durante los primeros once años y después en los años 13 y 15 tras el tratamiento con Strimvelis, para incluir un hemograma completo con contaje celular diferencial, bioquímica sanguínea y la hormona estimulante del tiroides.

Se desconocen los efectos a largo plazo y durabilidad de la respuesta de Strimvelis en ADA-SCID (ver sección 5.1).

Los pacientes deben ser estrechamente vigilados ante la aparición de infecciones graves y oportunistas, parámetros de reconstitución inmune y la necesidad de administrar inmunoglobulina intravenosa de reemplazo (IgIV); en caso de falta de respuesta, se recomienda introducir otros tratamientos para el ADA-SCID bajo la supervisión de un médico.

Ha habido casos donde el tratamiento con Strimvelis no ha tenido éxito. Algunos pacientes han tenido que reanudar la terapia de reemplazo enzimático a largo plazo y/o recibir un trasplante de médula ósea (ver sección 5.1).

Las manifestaciones no-inmunológicas de ADA-SCID pueden no responder a Strimvelis.

No se ha realizado ninguna prueba de inmunogenicidad con Strimvelis.

Los pacientes pueden desarrollar autoinmunidad. El 67% (12 de 18) de los pacientes tratados con Strimvelis tenían o anticuerpos autoinmunes u otras manifestaciones (por ejemplo, trombocitopenia autoinmune, anemia aplásica autoinmune, hepatitis autoinmune y síndrome de Guillain-Barré) (ver sección 4.8).

Los pacientes tratados con Strimvelis no deben donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante, en ningún momento en el futuro. La Tarjeta de Información para pacientes incluye esta información a modo de recuerdo.

Los recuentos de linfocitos-T (CD3+) y de células NK (CD56+) mejoraron después del tratamiento con Strimvelis. Los valores promedio a los 3 años después de la terapia génica estuvieron por debajo del rango normal. Se recomienda un seguimiento continuo. Se notificaron casos de papilomas en la piel, electroforesis de proteína en suero anormales y un caso tanto de lipofibroma, como de masa pulmonar así como de disminución de repertorio V beta del receptor de las células T. No se ha establecido evidencia de una relación causal con el producto.

Se han notificado eventos adversos relacionados con el uso de catéteres venosos centrales (CVC) (por ejemplo, infecciones graves asociadas al CVC y trombosis en el dispositivo). Los pacientes deben ser vigilados estrechamente debido a los posibles eventos relacionados con el catéter.

#### Contenido en sodio

Este medicamento contiene 0,15 mmoles de sodio por ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios específicos sobre las posibles interacciones. No se espera que Strimvelis interactúe con la familia de enzimas del citocromo P-450 hepático o con los transportadores de fármacos.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil

Debido a que Strimvelis se administrará después del tratamiento previo de acondicionamiento con busulfano, las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos de barrera fiables durante la administración de Strimvelis y durante al menos 6 meses después.

##### Embarazo

No hay datos clínicos disponibles sobre exposición en embarazos. No se realizaron estudios de toxicidad reproductiva ni del desarrollo.

Strimvelis no se debe utilizar durante el embarazo.

##### Lactancia

Se desconoce si Strimvelis se excreta a través de la leche materna. No se ha estudiado el efecto sobre los lactantes a los que se les ha dado el pecho, después de que se le administrara Strimvelis a sus madres.

Strimvelis no debe ser administrado a mujeres que están dando el pecho.

##### Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de Strimvelis en la fertilidad humana. En los estudios con animales, no se han evaluado los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Strimvelis a largo plazo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### *Resumen del perfil de seguridad*

La seguridad de Strimvelis se ha evaluado en 18 pacientes, con una duración media de seguimiento de 7 años. Dada la pequeña población de pacientes y tamaño de las cohortes, las reacciones adversas descritas en la tabla no proporcionan una perspectiva completa sobre la naturaleza y frecuencia de estos eventos. Las reacciones adversas graves incluyen autoinmunidad (por ejemplo, anemia hemolítica autoinmune, anemia aplásica autoinmune, hepatitis autoinmune, trombocitopenia autoinmune y síndrome de Guillain-Barré). La reacción adversa más frecuentemente reportada fue pirexia.

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo al sistema de clasificación de órganos de MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

Muy frecuentes  $\geq 1/10$

Frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Anemia <sup>a</sup> Neutropenia <sup>a</sup>	Anemia hemolítica autoinmune, anemia aplásica autoinmune, trombocitopenia autoinmune
<b>Trastornos endocrinos</b>	Hipotiroidismo	Tiroiditis autoinmune
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Síndrome de Guillain-Barré
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipertensión <sup>a</sup>	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Asma, rinitis alérgica	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		Hepatitis autoinmune
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Dermatitis atópica, eczema	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Pirexia	
<b>Exploraciones complementarias</b>	Incremento de las enzimas hepáticas <sup>a</sup> , anticuerpos antinucleares (ANA) positivo	Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos positivos, anticuerpos anti-músculo liso positivos

<sup>a</sup> Reacciones adversas consideradas potencialmente relacionadas con el acondicionamiento con busulfano.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Reconstitución inmune

Todas las reacciones adversas identificadas en la tabla (aparte de aquellas potencialmente relacionadas con busulfano) se consideran que están relacionadas con la reconstitución inmune, debido a su naturaleza y al tiempo de aparición. Estas reacciones adversas autoinmunes fueron notificadas por los pacientes tras la terapia génica. La mayoría se notificaron durante el periodo de seguimiento desde los 3 meses a los 3 años y se resolvieron, a excepción de hipotiroidismo y las pruebas ANA positivo. Además, las reacciones adversas de la tabla relacionadas con la alergia se notificaron principalmente durante el periodo de seguimiento desde los 3 meses a los 3 años.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

#### **4.9 Sobredosis**

No existen datos disponibles de estudios clínicos sobre la sobredosis de Strimvelis.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, otros inmunoestimulantes, código ATC: {código} no se ha asignado aún

#### Mecanismo de acción

Después de la perfusión, las células CD34<sup>+</sup> se injertan en la médula ósea donde regeneran el sistema hematopoyético con una proporción de células que expresan niveles farmacológicamente activos de la enzima ADA.

Después de un injerto con éxito en el paciente, se espera que los efectos del producto duren toda la vida.

#### Efectos farmacodinámicos

Los porcentajes promedio de células genéticamente modificadas en sangre periférica al año y a los 3 años después del tratamiento fueron 28% (rango 6%-92%) y 30% (rango 8%-101%) de las células CD19<sup>+</sup> y 73% (rango 20%-100%) y 67% (rango 39%-82%) de las células CD3<sup>+</sup>, respectivamente.

La presencia del transgen conduce a un aumento de la expresión de ADA. Un año después del tratamiento, la mediana de la actividad ADA (adenosin deaminasa de las células mononucleares) fue de 181,2 en linfocitos de sangre periférica (rango 42,1-1.678,2) nmoles/h/mg de proteína, comparado con la mediana basal (rango) de 80,6 (30,5-92,3) nmoles/h/mg de proteína. La actividad de ADA permaneció aumentada a lo largo de los 3 años de seguimiento.

#### Eficacia clínica y seguridad

Como parte de un ensayo pivotal abierto (AD1115611; N=12), dos estudios piloto previamente abiertos (AD1117054/AD1117056; N=3) y un programa de uso compasivo (AD1117064; N=3) se trataron un total de 18 pacientes con ADA-SCID con Strimvelis. Los estudios evaluaron el uso de Strimvelis con una rango de 0,9 millones a 18,2 millones de células CD34<sup>+</sup>/kg. Todos los pacientes recibieron el acondicionamiento con busulfano antes de la terapia génica. La mayoría recibió una dosis total de 4 mg/kg por vía intravenosa durante 2 días consecutivos antes de la perfusión de CD34<sup>+</sup>. Cuatro sujetos habían recibido previamente un trasplante de células madre no exitoso de un donante haploidéntico y 15 de 18 sujetos habían recibido una terapia previa de reemplazo enzimático con adenosin deaminasa bovina modificada con polietilén-glicol (PEG-ADA). Se retiró el tratamiento a los pacientes que previamente recibieron PEG-ADA de 10 a 22 días antes de la terapia con Strimvelis. El promedio de edad en el programa fue de 1,7 años (rango de 0,5 a 6,1) y el 61% eran hombres. El 83% eran blancos (56% Caucásico/ascendencia Europea y 28% Árabe/ascendencia Norteafricana), 11% Afroamericano/Africanos y un 6% Asiáticos.



### *Pacientes tratados en el estudio pivotal*

La eficacia de Strimvelis fue evaluada en un estudio abierto de 3 años, prospectivo, en niños que no tenían un hermano con compatibilidad HLA como donante de células madre o no habían respondido adecuadamente al PEG-ADA, eran intolerantes o no tuvieron acceso a dicho tratamiento.

En la Tabla 1 se presentan los resultados a los 3 años para los pacientes tratados en el estudio pivotal. El tratamiento con Strimvelis dio lugar a una tasa de supervivencia del 100% a los 3 años después del tratamiento, un descenso en la tasa de infección grave, un aumento de los linfocitos-T (CD3+) e hizo que todos los sujetos presentaran niveles posbasales de nucleótidos de desoxiadenosina en glóbulos rojos de sangre venosa (RBC dAXP) por debajo de los niveles patológicos (>100 nmol/ml).

**Tabla 1. Resultados a los 3 años para la población ITT en el estudio pivotal\***

<b>Variable (endpoint)</b>	<b>Línea basal/ Pre-Tratamiento<sup>a</sup></b>	<b>Año 3/ 3 Años Post-Tratamiento<sup>b</sup></b>
Supervivencia n %	No aplicable	12 100%
Infecciones graves n Tasa de infecciones graves por persona-año de observación (intervalo de confianza de 95%)	12 1,10 (0,74-1,58)	12 0,429 <sup>c</sup> (0,24-0,72)
Linfocito-T (x10 <sup>6</sup> /l) n mediana (rango)	11 88,0 (19-2718)	11 828,0 (309-2458)
% sujetos con RBC dAXP Venoso <100 nmol/ml después de administrar Strimvelis <sup>d</sup> n %	No aplicable <sup>e</sup>	11 100%

\*Incluyendo los datos de un paciente recogidos después de la intervención con PEG-ADA (≥3 meses de tratamiento) o el trasplante de células madre hematopoyéticas

<sup>a</sup> Basado en todo el período de pre-tratamiento para las infecciones graves (recogido retrospectivamente) y los datos de linfocitos-T recogidos en la visita inicial. El paciente 10 no tenía ningún valor de referencia para los linfocitos-T

<sup>b</sup> Basado en los 3 años después del tratamiento para la supervivencia y las infecciones graves, y los datos de linfocitos-T y dAXP recogidos en la visita del 3<sup>er</sup> año. El paciente 8 se retiró del estudio antes de la visita de 3 años y por eso no tuvo datos para linfocitos-T y dAXP.

<sup>c</sup> Infecciones graves son aquellas que requieren o prolongan la hospitalización. Para el cálculo se excluyó el período de hospitalización de 3 meses inmediatamente después de la terapia génica

<sup>d</sup> dAXP=dAMP+dADP+dATP. Los resultados dAXP se basan en un análisis de respondedores del porcentaje de pacientes después de la terapia génica que cumplen la definición de desintoxicación metabólica adecuada, por lo tanto no es aplicable el valor basal de referencia.

<sup>e</sup> En la situación basal 9 de 11 pacientes (82%) tuvieron dAXP <100 nmol/ml. Todos estos pacientes habían tomado previamente PEG-ADA.

*Función de la célula T:* en los pacientes tratados en el estudio pivotal, quedó demostrada la proliferación de células T en respuesta a la estimulación con anticuerpos anti-CD3 (mediana 62629 cpm, intervalo de 4531 a 252173) y fitohemaglutinina (mediana 140642 cpm, intervalo de 11119 a 505607) al 1<sup>er</sup> año postterapia génica, y estas respuestas se mantuvieron a lo largo del año 3. Los resultados de que los TREC (círculos de escisión del receptor de las células T) en linfocitos de sangre

periférica se incrementaron por encima del nivel basal (mediana 141, intervalo de 56 a 1542 copias/100ng ADN) en el año 1 y que se mantuvieron hasta los 3 años postratamiento y que se encontró evidencia en todos los sujetos de cadenas V-beta policlonales en una o más medidas en el tiempo después de la terapia génica, avalan la evidencia de desarrollo de las células T funcionales.

*Función de la célula B:* Los 12 sujetos tratados en el estudio pivotal estaban recibiendo terapia con IgIV en el momento del cribado y 7 sujetos (58%) habían interrumpido el uso de IgIV durante los 0-3 años de seguimiento después de la terapia génica.

#### *Seguimiento a largo plazo*

Se observó una tasa de supervivencia del 100% para los 12 sujetos tratados en el estudio pivotal y también para los 18 sujetos incluidos en el análisis integrado, con un seguimiento medio de aproximadamente 7 años de duración. La supervivencia libre de intervención en esta población pivotal (definida como la supervivencia sin la necesidad de re-administrar PEG-ADA a largo plazo ( $\geq 3$  mes), o trasplante de células madre) fue 92% (11/12 sujetos) (82% (14/17 sujetos) para la población integrada). Uno de los sujetos tratados en el estudio pivotal no tenía datos de reintroducción de PEG-ADA y por lo tanto fue excluido de la supervivencia libre de intervención en la población integrada. El PEG-ADA a largo plazo (superior a 3 meses de duración continua) fue utilizado por tres sujetos; dos de estos sujetos posteriormente recibieron un trasplante de células madre de un donante emparentado y uno de los sujetos siguió en tratamiento crónico con PEG-ADA. Otro sujeto necesitó una administración transitoria de PEG-ADA, debido a un evento autoinmune (ver sección 4.4).

En aquellos pacientes tratados en el estudio pivotal, la tasa de infecciones graves disminuyó durante el período de seguimiento (Tabla 2).

**Tabla 2 Tasa de infecciones graves por persona año de exposición (población pivotal)\***

	Pre-tratamiento	Post-tratamiento								Total
	N/A	0,33-1	>1-2	>2-3	>3-4	>4-5	>5-6	>6-7	>7-8	
Período de tiempo (años)	N/A	0,33-1	>1-2	>2-3	>3-4	>4-5	>5-6	>6-7	>7-8	Total
Nº de sujetos	12	12	11	11	11	11	9	7	3	12
Nº de infecciones graves	29	6	3	0	2	0	1	0	0	12
Tasa de infecciones graves por persona año	1,10	0,63	0,27	0,00	0,18	0,00	0,12	0,00	0,00	0,17

\* Excluyendo los datos de un paciente, recogidos desde el momento de la intervención con PEG-ADA ( $\geq 3$  meses de tratamiento) o trasplante de células madre hematopoyéticas. N/A – no aplicable

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Strimvelis es una terapia celular autóloga. La naturaleza de Strimvelis es tal, que los estudios convencionales sobre farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y eliminación no son aplicables.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios para la reproducción y de desarrollo.

Se realizó un estudio de biodistribución de 4 meses en ratones. Se administraron por vía intravenosa células CD34<sup>+</sup> provenientes de sangre de cordón umbilical de ser humano sano, transducidas con el vector utilizado para la producción de Strimvelis, a ratones preacondicionados con busulfano. La mayoría de ratones evidenció la reconstitución del sistema hematopoyético al final del estudio. También se detectaron niveles bajos de células humanas y de secuencias de vectores en órganos no hematopoyéticos consistente con la presencia de sangre que contenía células humanas transducidas.

No hubo efectos adversos en supervivencia, parámetros hematológicos o en la histopatología de los órganos principales, aparte de la pérdida de peso corporal y atrofia de los testículos y los ovarios consistente con la administración de busulfano.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad ya que ningún modelo animal era adecuado para evaluar el potencial tumorigénico de Strimvelis debido a la incapacidad de lograr a largo plazo el injerto de células transducidas en ratones.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cloruro de sodio

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

### **6.3 Periodo de validez**

6 horas.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar entre 15-30°C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Bolsa de etilvinilacetato (EVA) de 50 ml para perfusión, con un interconector de pico luer cerrado con una tapa de cierre luer, embalado en un envase exterior reutilizable.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Strimvelis se transporta directamente a la instalación médica donde se administrará la perfusión. La(s) bolsa(s) de perfusión está(n) colocadas dentro de un envase exterior cerrado. Las bolsas se deben guardar en el envase exterior hasta que se esté preparado para utilizarlas.

Strimvelis está indicado exclusivamente para uso autólogo. Antes de la perfusión, se debe confirmar que la identidad del paciente coincide con la información esencial única del paciente incluida en el envase primario y/o exterior.

Agite suavemente la bolsa de perfusión para volver a dispersar cualquier agregado celular, administrar mediante una administración de transfusión con filtro para eliminar cualquier resto de agregados celulares.

Este medicamento contiene células genéticamente modificadas. Se deben seguir las pautas de bioseguridad locales (ver sección 4.2).

Strimvelis no se analiza frente a agentes infecciosos transmisibles. Los profesionales de la salud que manejen Strimvelis deben, por lo tanto, tomar las precauciones apropiadas para evitar la posible transmisión potencial de enfermedades infecciosas.

Las superficies de trabajo y el material que potencialmente hayan estado en contacto con Strimvelis deben ser descontaminados con desinfectantes apropiados.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con los requerimientos de bioseguridad local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Orchard Therapeutics (Netherlands) BV  
Prins Bernhardplein 200,  
1097 JB Amsterdam,  
Los países bajos

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/16/1097/001

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 26 mayo 2016

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

MolMed SpA  
58 Via Olgettina  
20132  
Milan  
Italia

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

MolMed SpA  
58 Via Olgettina  
20132  
Milan  
Italia

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **Informes Periódicos de Seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Strimvelis en cada Estado Miembro, el Titular de Autorización Comercialización (TAC) debe acordar con la autoridad nacional competente el contenido y el formato de los materiales informativos para parientes/cuidadores y profesionales de la salud, los detalles de la prescripción restringida y el acceso controlado/formulario de consentimiento informado, incluyendo medios de comunicación, modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

Strimvelis será administrado en un centro especializado en trasplantes y por médicos con experiencia previa en el tratamiento y manejo de los pacientes con ADA-SCID y el uso de productos de terapia de génica *ex vivo* de células CD34+ autólogas. Antes de iniciar el tratamiento se requiere completar un formulario de consentimiento informado.

Los materiales informativos deben contener los siguientes aspectos de seguridad/elementos clave: autoinmunidad, respuesta fallida a terapia génica y malignidad debida a oncogénesis insercional (por ej. leucemia, mielodisplasia).

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, la siguiente medida:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
<p>Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS): Para investigar la seguridad a largo plazo y la eficacia de la terapia génica con Strimvelis, el TAC debe realizar y presentar los resultados a largo plazo del seguimiento prospectivo, estudio no intervencionista, usando los datos de un registro de pacientes con inmunodeficiencia combinada grave debido a la deficiencia de adenosin deaminasa (ADA-SCID) tratados con Strimvelis. El TAC hará seguimiento tanto sobre el riesgo de inmunogenicidad, mutagénesis insercional y oncogénesis, como sobre la toxicidad hepática. El TAC revisará la ocurrencia de eventos alérgicos sistémicos, angioedema, reacciones anafilácticas y reacciones adversas cutáneas graves durante el período de seguimiento, particularmente en aquellos pacientes que tuvieron un fracaso en la respuesta y recibieron terapia de reemplazo enzimático (ERT) o trasplante de células madre hematopoyéticas (SCT). El TAC también evaluará la supervivencia libre de intervención.</p>	<p>El TAC debe plantearse incluir informes regulares de progreso del registro en los informes periódicos de seguridad (IPS) y proporcionar informes provisionales del estudio cada 2 años hasta que termine el registro. Los informes de registro provisional se presentarán cada dos años. El informe final del estudio clínico se debe presentar después de que el paciente 50 haya cumplido con la visita de seguimiento de los 15 años; 4 trimestre de 2037.</p>

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**



## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**EMBALAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Strimvelis 1-10 millones de células/ml dispersión para perfusión.

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Una fracción celular autóloga enriquecida en células CD34<sup>+</sup>, que contiene células CD34<sup>+</sup> transducidas con un vector retroviral que codifica la secuencia de ADNc de ADA humana con una concentración de 1-10 millones de células CD34<sup>+</sup>/ml.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

También contiene cloruro de sodio. Para mayor información consultar el prospecto

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Dispersión para perfusión.

Nº de bolsas de perfusión:

Número total de células: x 10<sup>6</sup>

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

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Sólo para uso autólogo.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD: {DD MMM AA} {hh:mm}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar entre 15-30°C

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

Este medicamento contiene células genéticamente modificadas.  
El medicamento no utilizado debe desecharse conforme a las normas locales de bioseguridad.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Orchard Therapeutics (Netherlands) BV  
Prins Bernhardplein 200,  
1097 JB Amsterdam,  
Los países bajos

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/16/1097/001

**13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >**

Lote:  
ID del paciente:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

No procede.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

No procede.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**BOLSA DE PERFUSIÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Strimvelis 1-10 millones de células/ml dispersión para perfusión.  
Vía intravenosa

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD: {DD MMM AA} {hh:mm}

**4. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >**

Lote:  
ID del paciente:  
Nº de bolsa:

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

Número total de células:           x 10<sup>6</sup>  
Células CD34<sup>+</sup>/kg:                   x 10<sup>6</sup>

**6. OTROS**

Sólo para uso autólogo.

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente o cuidador

### Strimvelis 1-10 millones de células/ml dispersión para perfusión

Fracción celular autóloga enriquecida en células CD34<sup>+</sup>, que contiene células CD34<sup>+</sup> transducidas con un vector retroviral que codifica la secuencia de ADNc de ADA humana

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted (o su hijo) empiece a recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si usted (o su hijo) experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Su médico le dará una Tarjeta de Información para Pacientes. Léala detenidamente y siga las instrucciones.
- Muestre siempre la Tarjeta de Información para Pacientes a su médico o enfermero en sus consultas o si va al hospital.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Strimvelis y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted (o su hijo) empiece a recibir Strimvelis
3. Cómo se administra Strimvelis
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Strimvelis
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Strimvelis y para qué se utiliza

Strimvelis es un medicamento de **terapia génica**.

Strimvelis se utiliza para tratar una afección grave llamada **ADA-SCID** (*Síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Grave por deficiencia de Adenosin Deaminasa*). Con esta afección el sistema inmunológico no funciona correctamente para defender al cuerpo contra las infecciones. Las personas con ADA-SCID no pueden producir suficiente cantidad de una enzima llamada *adenosin deaminasa* (ADA) porque el gen para hacerlo es defectuoso.

Strimvelis se usa para tratar el ADA-SCID cuando ningún miembro de la familia es compatible para donar las células madre de su médula ósea para un trasplante.

Strimvelis se prepara específicamente para cada paciente, utilizando las células de la médula ósea del propio paciente. Funciona insertando un nuevo gen en las células madre en la médula ósea para que puedan producir la ADA.

Strimvelis se administra por un goteo (*perfusión*) en una vena (*vía intravenosa*). Para más información sobre lo que sucede antes y durante el tratamiento, ver sección 3, *Cómo se administra Strimvelis*.

## 2. Qué necesita saber antes de que usted (o su hijo) empiecen a recibir Strimvelis

### Strimvelis no es adecuado para algunas personas

Strimvelis no se debe administrar si usted (o su hijo):

- es **alérgico** a alguno de los demás componentes de este medicamento (*incluidos en la sección 6*)
- tiene o ha tenido un tipo de **cáncer** llamado *leucemia* o *mielodisplasia*
- su analítica ha dado positiva para el **VIH** o **algunas otras infecciones** (su médico le aconsejará sobre esto)
- ya ha sido tratado con **terapia génica**.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de que usted (o su hijo) empiece a recibir este medicamento.

Strimvelis se hace especialmente con las células del propio paciente. Nunca se debe administrar a otra persona.

Insertar un nuevo gen en el ADN puede causar leucemia. En los ensayos clínicos de terapia génica para otras enfermedades (no ADA-SCID), algunos pacientes desarrollaron leucemia u otros cánceres del sistema sanguíneo. Esto no se ha observado en ningún paciente tratado con Strimvelis; sin embargo, durante el seguimiento a largo plazo su médico le hará seguimiento a usted (o a su hijo) para detectar cualquier signo de leucemia.

Una vez que usted (o su hijo) haya sido tratado con Strimvelis, usted o su hijo no podrán donar sangre, órganos o tejidos en ningún momento en el futuro. Esto se debe a que Strimvelis es un producto de terapia génica.

### Cuándo no se puede realizar el tratamiento con Strimvelis

En algunos casos, puede no ser posible seguir adelante con el tratamiento planificado con Strimvelis. Esto puede deberse a varias razones, por ejemplo:

- si hubo algún problema en el momento en el que se tomaron las células para la fabricación del medicamento
- si no hubiera suficiente número del tipo de células necesarias para fabricar el medicamento
- si el medicamento se contamina durante la fabricación
- si hay un retraso en la entrega del medicamento a la clínica donde se realiza el tratamiento.

En esos casos, el médico le dará a usted (o a su hijo) las células madre de reemplazo, utilizando la muestra de rescate que fue recogida y almacenada antes de iniciar el tratamiento (ver también sección 3, *Cómo se administra Strimvelis*).

### Puede que necesite otro tratamiento

Strimvelis pasa por una serie de análisis antes de ser administrado. Debido a que se administra poco después de su fabricación, los resultados finales de algunos de estos análisis no estarán listos antes de ser administrado. Si las pruebas muestran algo que le pueda afectar a usted (o a su hijo), el médico le tratará convenientemente.

### Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Si está embarazada no se le debe administrar Strimvelis. Si existe posibilidad de que se pueda quedar embarazada, debe usar un anticonceptivo de barrera (como preservativos) durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después.

No se le debe administrar Strimvelis si está dando el pecho. Se desconoce si los componentes de Strimvelis pasan a la leche materna.

### Strimvelis contiene sodio

Este medicamento contiene aproximadamente 3,5 mg de sodio por mililitro, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

### 3. Cómo se administra Strimvelis

Strimvelis se administra mediante goteo (*perfusión*) en una vena (*vía intravenosa*). Sólo puede administrarse en un hospital especializado y por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con ADA-SCID y en el uso de este tipo de medicamentos.

Sólo es posible elaborar Strimvelis si el médico consigue recoger suficientes células del tipo correcto, de la médula ósea del propio paciente.

**Antes de elaborar Strimvelis**, el médico le hará una serie de pruebas para asegurarse de que usted (o su hijo) están libres de ciertas infecciones (ver sección 2).

#### Se recogen dos muestras

El médico recoge dos muestras de células madre de médula ósea antes del tratamiento planificado:

- la **muestra de rescate**, por lo menos 3 semanas antes. Se almacenarán, por si es necesario administrar al paciente células madre de reemplazo, en caso de que Strimvelis no se pueda administrar o si no funciona (ver “*Cuándo no se puede realizar el tratamiento con Strimvelis*” en la sección 2)
- la **muestra de tratamiento**, 4 a 5 días antes. Se utilizará para elaborar Strimvelis, insertando un nuevo gen en las células.

#### Antes y durante el tratamiento con Strimvelis

<b>Cuándo</b>	<b>Lo que se hace</b>	<b>Por qué</b>
<b>Al menos 3 semanas antes</b> del tratamiento	<b>Recogida de la muestra de rescate</b> de células madre	para ser guardada como una copia de seguridad ( <i>ver arriba</i> )
<b>Aproximadamente de 4 a 5 días antes</b> del tratamiento	<b>Recogida de la muestra de tratamiento</b> de células madre	para hacer Strimvelis ( <i>ver arriba</i> )
<b>3 días y 2 días antes</b> del tratamiento	Se administra un medicamento llamado <b>busulfano</b> cuatro veces al día durante dos días (un total de 8 dosis)	para hacer que la médula ósea esté lista para Strimvelis
<b>Entre 15 y 30 minutos antes</b> del tratamiento	Se puede administrar un <b>antihistamínico</b>	para que sea menos probable que usted tenga reacción a la perfusión
<b>Strimvelis se administra...</b>	por goteo en una vena. Esto llevará unos 20 minutos	

### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los marcados con \* pueden estar relacionados con el busulfano.



## Efectos adversos muy frecuentes

Estos pueden afectar a **más de 1 de cada 10 personas**:

- rinorrea o nariz taponada (*rinitis alérgica*)
- sibilancias, dificultad para respirar (*asma*)
- inflamación en la piel con picor (*dermatitis atópica, eczema*)
- temperatura elevada (*fiebre*)
- hipoactividad de la glándula tiroides (*hipotiroidismo*)
- presión sanguínea elevada (*hipertensión*)\*
- disminución en el número de glóbulos rojos o blancos (*anemia, neutropenia*)\*
- aumento en enzimas hepáticas\*
- resultados positivos en *anticuerpos antinucleares* en los análisis de sangre.

Si tiene alguna pregunta sobre los síntomas o efectos adversos, o si alguno de los síntomas le preocupa

➔ **Consulte a su médico o enfermero.**

## Efectos adversos frecuentes

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 10 personas**. Todos son causados porque el sistema inmunológico se hace más activo y ataca los tejidos del propio cuerpo.

- puntos rojos o púrpura en la piel, sangrado debajo de la piel (*púrpura trombocitopénica inmune*)
- inflamación de la glándula tiroides (*tiroiditis autoinmune*)
- debilidad y dolor en los pies y las manos (*síndrome de Guillain-Barré*)
- inflamación de hígado (*hepatitis autoinmune*)
- reducción en el número de células sanguíneas (*anemia hemolítica autoinmune, anemia aplásica autoinmune*)
- resultados positivos en *anticuerpo anticitoplasma de los neutrófilos, anticuerpo antimúsculo liso* en los análisis de sangre.

Si tiene alguna pregunta sobre los síntomas o efectos adversos, o si alguno de los síntomas le preocupa

➔ **Consulte a su médico o enfermero.**

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Strimvelis**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad y hora (CAD) que aparece en la etiqueta del envase y en la etiqueta de la bolsa para perfusión.

Conservar entre 15-30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Como este medicamento le será administrado por un médico cualificado, ellos son los responsables de la correcta eliminación del producto. De esta forma, ayudarán a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Strimvelis**

- El principio activo es una fracción celular autóloga (propia del paciente) enriquecida en células CD34<sup>+</sup>, que contiene células CD34<sup>+</sup> transducidas con un vector retroviral que codifica la secuencia de ADNc de ADA humana. La concentración es de 1-10 millones de células CD34<sup>+</sup>/ml
- El otro componente es cloruro de sodio (ver sección 2, *Strimvelis contiene sodio*).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Strimvelis es una dispersión de células para perfusión de incolora a rosa de apariencia turbia a transparente, que se suministra en una o más bolsas de perfusión. Las bolsas de perfusión se proporcionan en un envase cerrado.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Orchard Therapeutics (Netherlands) BV  
Prins Bernhardplein 200,  
1097 JB Amsterdam,  
Los países bajos

### **Responsable de la fabricación**

MolMed SpA  
58 Via Olgettina  
20132  
Milan  
ITALIA

**Fecha de la última revisión de este prospecto:** <{MM/AAAA}> <{mes AAAA}>

## Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

---

### **Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:**

Strimvelis es transportado directamente a la instalación médica donde se administrará la perfusión. La bolsa de perfusión se coloca dentro de un envase exterior cerrado. Las bolsas se deben guardar en el envase exterior hasta que se esté preparado para utilizar.

Strimvelis está concebido exclusivamente para uso autólogo. Antes de la perfusión, se debe confirmar que la identidad del paciente coincide con la información esencial única del paciente incluida en la(s) bolsa(s) de perfusión y/o el envase exterior.

Agite suavemente la bolsa de perfusión para volver a dispersar cualquier agregado celular, administrar mediante una administración de transfusión con filtro para eliminar cualquier resto de agregados celulares.

Después de la administración, se debe utilizar una jeringa de 50 ml llena de solución salina para enjuagar la bolsa.

Este medicamento contiene células genéticamente modificadas. Se deben seguir las pautas de bioseguridad local aplicables.

Strimvelis no se analiza para agentes infecciosos transmisibles. Los profesionales de la salud que manejen Strimvelis deben, por lo tanto, tomar las precauciones apropiadas para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Las superficies de trabajo y el material que potencialmente hayan estado en contacto con Strimvelis deben ser descontaminados con desinfectantes apropiados.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con los requerimientos de bioseguridad local.