

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Strimvelis 1-10 milijuna stanica/ml disperzija za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Stanična frakcija obogaćena autolognim CD34⁺ stanicama koja sadrži CD34⁺ stanice transducirane retrovirusnim vektorom koji kodira sekvencu cDNK humane adenozin deaminaze (ADA) iz humanih hematopoetskih matičnih/progenitorskih (CD34⁺) stanica.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Gotov lijek sastoji se od jedne ili više etilenvinilacetatnih (EVA) vrećica koje sadrže staničnu frakciju obogaćenu autolognim CD34⁺ stanicama koja sadrži CD34⁺ stanice transducirane retrovirusnim vektorom koji kodira sekvencu cDNK humane ADA-e.

Kvantitativne informacije o broju CD34⁺ stanica/kg i ukupnom broju stanica u lijeku navedene su na pakiranju svake serije lijeka. Koncentracija iznosi 1-10 milijuna CD34⁺ stanica/ml.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 0,15 mmol natrija po ml (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za infuziju.

Mutna do bistra, bezbojna do ružičasta disperzija stanica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Strimvelis je indiciran za liječenje bolesnika s teškom kombiniranom imunodeficijenijom uzrokovanom nedostatkom adenozin deaminaze (engl. *severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency*, ADA-SCID), za koje nije dostupan prikladan davatelj matičnih stanica s podudarnim humanim leukocitnim antigenom (HLA) (vidjeti dio 4.2 i dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Strimvelis se mora primijeniti u specijalističkom transplantacijskom centru i mora ga primijeniti liječnik koji već ima iskustva u liječenju i zbrinjavanju bolesnika s ADA-SCID-om te primjeni *ex vivo* pripremljenih genskih lijekova s autolognim CD34⁺ stanicama. Strimvelis se smije primijeniti tek nakon razgovora s bolesnikom i/ili njegovom obitelji. Od bolesnika se očekuje da se uključe u registar liječenih bolesnika i da ih se dugoročno prati.

Potreban je rezervni uzorak CD34⁺ matičnih stanica koji sadrži najmanje 1 milijun CD34⁺ stanica po kilogramu. Taj uzorak treba uzeti od bolesnika najmanje 3 tjedna prije liječenja lijekom Strimvelis. Rezervne matične stanice prikupljaju se za spasonosno liječenje u slučaju neuspjeha tijekom proizvodnje lijeka, neuspješnog presađivanja ili dugotrajne aplazije koštane srži nakon liječenja lijekom Strimvelis.

Od bolesnika se mora moći prikupiti dovoljno CD34⁺ stanica kako bi se dobilo najmanje 4 milijuna pročišćenih CD34⁺ stanica/kg potrebnih za proizvodnju lijeka Strimvelis.

Strimvelis je namijenjen isključivo za autolognu primjenu (vidjeti dio 4.4).

Prije infuzije mora se potvrditi da bolesnikov identitet odgovara osnovnim jedinstvenim informacijama o bolesniku navedenima na infuzijskoj vrećici/vrećicama i/ili spremniku lijeka Strimvelis (vidjeti dijelove 4.4 i 6.6).

Kondicioniranje prije liječenja

Preporučuje se primijeniti intravenski busulfan u dozi od 0,5 mg/kg svakih 6 sati tijekom dva uzastopna dana, počevši tri dana prije primjene lijeka Strimvelis. Ukupna doza busulfana je 4 mg/kg, podijeljeno na 8 doza od 0,5 mg/kg. Vrijednosti busulfana u plazmi treba odrediti nakon prve doze svakog dana serijskim uzorkovanjem krvi primjenom odgovarajuće metode. Ako AUC busulfana premaši 4000 nanograma/ml*h (974 μmol/l.min), dozu treba u odgovarajućoj mjeri smanjiti na temelju AUC-a.

Premedikacija

Preporučuje se primijeniti intravenski antihistaminik 15 – 30 minuta prije infuzije lijeka Strimvelis.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Strimvelis kreće se u rasponu od 2 do 20 milijuna CD34⁺ stanica/kg.

Ako lijek sadrži manje od 2 milijuna CD34⁺ stanica/kg, nadležni liječnik treba odlučiti hoće li nastaviti s njegovom primjenom na temelju ocjene koristi i rizika za pojedinog bolesnika. U kliničkim je ispitivanjima zabilježen terapijski neuspjeh u jednog bolesnika liječenog dozom od < 2 milijuna CD34⁺ stanica/kg.

Strimvelis se smije primijeniti samo jedanput.

Posebne populacije

Starije osobe

Strimvelis nije namijenjen za primjenu u bolesnika u dobi od > 65 godina i nije se ispitivao u toj dobnoj skupini.

Oštećenje funkcije bubrega

Strimvelis se nije ispitivao u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Ne očekuje se da će biti potrebno prilagoditi dozu.

Oštećenje funkcije jetre

Strimvelis se nije ispitivao u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Ne očekuje se da će biti potrebno prilagoditi dozu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Strimvelis u djece mlađe od 6 mjeseci i one starije od 6 godina i 1 mjeseca nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.4). Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Strimvelis se primjenjuje intravenskom infuzijom.

Potrebno je koristiti set za transfuziju s filtrom. Treba koristiti samo filtre namijenjene za uporabu sa setovima za transfuziju, kako bi se spriječilo nehotično uklanjanje stanica iz lijeka.

Brzina infuzije ne smije biti veća od 5 ml/kg/h. Vrijeme primjene iznosi približno 20 minuta (vidjeti dio 6.6). Nakon primjene, vrećicu treba isprati uz pomoć štrcaljke volumena 50 ml napunjene fiziološkom otopinom.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane stanice. Treba se pridržavati nacionalnih smjernica za biosigurnost koje su primjenjive na takve lijekove (vidjeti dio 6.6).

Strimvelis se ne testira na prenosive infektivne agense. Stoga zdravstveni radnici koji rukuju lijekom Strimvelis moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza kako bi izbjegli mogući prijenos zaraznih bolesti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na lijek ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Postojeća ili prijašnja leukemija ili mijelodisplazija.

Pozitivan nalaz virusa humane imunodeficijencije (HIV) ili prisutnost bilo kojeg drugog prenosivog infektivnog agensa navedenog u trenutno važećoj Direktivi EU-a o stanicama i tkivima prije prikupljanja koštane srži .

Prethodna genska terapija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Strimvelis je namijenjen isključivo za autolognu primjenu i nikada se ne smije primijeniti u nijednog drugog bolesnika osim onoga koji je bio izvorni davatelj CD34⁺ stanica.

U nekim slučajevima bolesnik možda neće moći primiti Strimvelis zbog problema u proizvodnji. Nakon primitka obavijesti, nadležni će liječnik možda morati prilagoditi bolesnikov program liječenja u skladu s time (npr. prekinuti kondicioniranje busulfanom i/ili primijeniti rezervne matične stanice, ako je to potrebno).

Rezultati kontrole kakvoće druge faze bit će dostupni tek nakon infuzije lijeka. Ako se nakon infuzije lijeka Strimvelis utvrde klinički značajni problemi s kakvoćom, poput rezultata koji nisu u skladu sa specifikacijama, nadležni će liječnik biti obaviješten o tome. Liječnik mora nadzirati i/ili liječiti bolesnika sukladno potrebama.

Strimvelis treba primjenjivati uz oprez u bolesnika starijih od 6 godina i 1 mjeseca te onih mlađih od 6 mjeseci jer nema podataka iz kliničkih ispitivanja za te dobne skupine. U starijih je bolesnika mogućnost uzimanja velikih količina CD34⁺ stanica u načelu manja, što može značiti da se stariji bolesnici neće moći liječiti. Na uspješno stvaranje T stanica nakon primjene lijeka Strimvelis vjerojatno će utjecati i rezidualna funkcija timusa, koja se u starije djece može narušiti. Primjenu lijeka Strimvelis u bolesnika starijih od dosad ispitivane populacije treba pažljivo razmotriti i rezervirati samo za one slučajeve u kojima su sve druge razumne terapijske mogućnosti iscrpljene.

Bolesnici koji su prethodno bili pozitivni na hepatitis C mogu se liječiti lijekom Strimvelis pod uvjetom da je dokazana odsutnost infekcije primjenom testa nukleinske kiseline s limitom kvantifikacije od ≤ 15 internacionalnih jedinica/ml. Negativni rezultati ispitivanja potrebni su u najmanje 3 uzastopna testiranja tijekom razdoblja od najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja hepatitisa C, a zadnji test treba biti obavljen najkasnije 3 dana prije prikupljanja stanica.

Strimvelis treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s preosjetljivošću na aminoglikozide ili goveđi serumski albumin.

Nisu prijavljeni slučajevi leukemije ni mijelodisplazije nakon liječenja lijekom Strimvelis. Međutim, u usporedivim ispitivanjima genske terapije kod Wiskott-Aldrichova sindroma, spolno vezane teške kombinirane imunodeficiencije (engl. *X-linked severe combined immunodeficiency*, X-SCID) i kronične granulomatozne bolesti zabilježeni su slučajevi insercije vektora u kromosomske regije koje se povezuju s leukemijom. Mjesta insercije retrovirusa (engl. *retroviral insertion sites*, RIS) pronađena su uz ili unutar gena CCND2 i LMO2 te postoji mogući rizik od leukemijske transformacije nakon liječenja lijekom Strimvelis. Preporučuje se dugoročan nadzor bolesnika uz najmanje jedan posjet godišnje tijekom prvih jedanaest godina i zatim u 13. i 15. godini nakon liječenja lijekom Strimvelis, koji mora obuhvatiti kompletnu krvnu sliku i diferencijalnu krvnu sliku, biokemijske pretrage krvi i određivanje vrijednosti tireostimulirajućeg hormona.

Dugoročni učinci i trajanje odgovora na Strimvelis kod ADA-SCID-a nisu poznati (vidjeti dio 5.1).

Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave teških i oportunističkih infekcija, parametara imunološke rekonstitucije i potrebe za nadomjesnom terapijom intravenskim imunoglobulinom (IVIG); u slučaju izostanka odgovora, preporučuje se uvesti druga liječenja za ADA-SCID pod nadzorom liječnika.

Liječenje lijekom Strimvelis u nekim je slučajevima bilo neuspješno. Neki su bolesnici morali nastaviti dugoročno liječenje nadomjesnom enzimskom terapijom i/ili primiti presadak matičnih stanica (vidjeti dio 5.1).

Neimunološke manifestacije ADA-SCID-a možda neće odgovoriti na Strimvelis.

Nije provedeno ispitivanje imunogenosti lijeka Strimvelis.

Bolesnici mogu razviti autoimunost. Šezdeset i sedam posto (12 od 18) bolesnika liječenih lijekom Strimvelis imalo je ili autoimuna protutijela ili neke druge manifestacije (npr. autoimunu trombocitopeniju, autoimunu aplastičnu anemiju, autoimuni hepatitis i Guillain-Barréov sindrom) (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici liječeni lijekom Strimvelis nikada u budućnosti ne smiju darovati krv, organe, tkiva ni stanice za presađivanje. Te informacije navedene su u Kartici s upozorenjima za bolesnika.

Broj T-limfocita (CD3+) i NK (CD56+) stanica poboljšao se nakon liječenja lijekom Strimvelis. Medijani vrijednosti 3 godine nakon genske terapije bili su ispod raspona normalnih vrijednosti. Preporučuje se kontinuirano praćenje. Prijavljeni su slučajevi kožnih papiloma, odstupanja u nalazima elektroforeze serumskih proteina i po jedan slučaj lipofibroma, mase u plućima i smanjenja V beta (varijabilnih regija beta lanaca) repertoara receptora T stanica. Nisu ustanovljeni dokazi uzročne povezanosti s lijekom.

Prijavljeni su štetni događaji povezani s uporabom centralnih venskih katetera (CVK) (npr. ozbiljne infekcije na mjestu CVK-a, tromboza u uređaju). Bolesnike treba pomno nadzirati zbog mogućih događaja povezanih s kateterima.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 0,15 mmol natrija po ml. O tome treba voditi računa u bolesnika na dijeti s ograničenim unosom natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Ne očekuje se da će Strimvelis ulaziti u interakcije s jetrenim enzimima iz obitelji citokroma P450 niti prijenosnicima lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Budući da će se Strimvelis primijeniti nakon kondicioniranja busulfanom, bolesnice reproduktivne dobi moraju koristiti pouzdanu mehaničku metodu kontracepcije u vrijeme primjene lijeka Strimvelis i još najmanje 6 mjeseci nakon toga.

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženim trudnoćama. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Strimvelis se ne smije primijeniti u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Strimvelis u majčino mlijeko. Nije se ispitivao učinak lijeka Strimvelis na dojenčad nakon njegove primjene majkama.

Strimvelis se ne smije primijeniti u dojlja.

Plodnost

Nema podataka o učincima lijeka Strimvelis na plodnost ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu se ocjenjivali učinci na plodnost mužjaka i ženki.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Strimvelis ne utječe ili ima zanemariv dugotrajan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka Strimvelis ocjenjivala se u 18 ispitanika, uz medijan trajanja praćenja od 7 godina. S obzirom na malu populaciju bolesnika i veličinu kohorti, nuspojave navedene u tablici ne pružaju cjelovit uvid u prirodu i učestalost tih događaja. Ozbiljne nuspojave uključuju autoimunost (npr. autoimunu hemolitičku anemiju, autoimunu aplastičnu anemiju, autoimuni hepatitis, autoimunu trombocitopeniju i Guillain-Barréov sindrom). Najčešće prijavljena nuspojava bila je pireksija.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave u nastavku navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Korištene kategorije učestalosti su:

vrlo često $\geq 1/10$
često $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

| Klasifikacija organskih sustava | Vrlo često | Često |
|---|--|--|
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | anemija ^a neutropenija ^a | autoimuna hemolitička anemija, autoimuna aplastična anemija, autoimuna trombocitopenija |
| Endokrini poremećaji | hipotireoza | autoimuni tireoiditis |
| Poremećaji živčanog sustava | | Guillain-Barréov sindrom |
| Krvožilni poremećaji | hipertenzija ^a | |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja | astma, alergijski rinitis | |
| Poremećaji jetre i žuči | | autoimuni hepatitis |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | atopijski dermatitis, ekcem | |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | pireksija | |
| Pretrage | povišene vrijednosti jetrenih enzima ^a , pozitivan nalaz na antinuklearna protutijela | pozitivan nalaz na antineutrofilna citoplazmatska protutijela, pozitivan nalaz na protutijela na glatke mišiće |

^aNuspojave za koje se smatra da bi mogle biti povezane s kondicioniranjem busulfanom

Opis odabranih nuspojava

Imunološka rekonstitucija

Zbog svoje se prirode i vremena nastupa sve identificirane nuspojave navedene u tablici (osim onih koje bi mogle biti povezane s primjenom busulfana) smatraju povezanim s imunološkom rekonstitucijom. Te autoimune nuspojave prijavljene su u ispitanika nakon genske terapije. Većina ih je prijavljena tijekom razdoblja praćenja u trajanju od 3 mjeseca do 3 godine i većina ih se povukla, osim hipotireoze i pozitivnih nalaza testova na antinuklearna protutijela. Osim toga, nuspojave povezane s alergijom navedene u tablici također su prijavljene uglavnom tijekom razdoblja praćenja u trajanju od 3 mjeseca do 3 godine.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o predoziranju lijekom Strimvelis.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, ostali imunostimulatori, ATK oznaka: **nije još dodijeljena**

Mehanizam djelovanja

Nakon infuzije, CD34⁺ stanice usaduju se u koštanu srž, gdje regeneriraju hematopoetski sustav udjelom stanica koje eksprimiraju farmakološki aktivne razine enzima ADA.

Nakon uspješnog usađivanja bolesniku, očekuje se da će učinci lijeka biti doživotni.

Farmakodinamički učinci

Medijani postotaka genetski modificiranih stanica u perifernoj krvi godinu dana i 3 godine nakon liječenja iznosili su 28% (raspon: 6%-92%) odnosno 30% (raspon: 8%-101%) za CD19⁺ stanice te 73% (raspon: 20%-100%) odnosno 67% (raspon: 39%-82%) za CD3⁺ stanice.

Prisutnost transgena dovodi do povećane ekspresije enzima ADA. Godinu dana nakon liječenja, medijan aktivnosti enzima ADA (adenozin deaminaza u mononuklearnim stanicama) u limfocitima iz periferne krvi iznosio je 181,2 (raspon: 42,1 - 1678,2) nmol/h/mg proteina, u usporedbi s početnim medijanom koji je iznosio 80,6 (raspon: 30,5 - 92,3) nmol/h/mg proteina. Aktivnost enzima ADA ostala je povećana tijekom čitavog 3-godišnjeg razdoblja praćenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ukupno je 18 bolesnika s ADA-SCID-om bilo liječeno lijekom Strimvelis u sklopu jednog otvorenog pivotalnog ispitivanja (AD1115611; N=12), dva rana otvorena pilot ispitivanja (AD1117054/AD1117056; N=3) i programa milosrdne primjene lijeka (AD1117064; N=3). U ispitivanjima se ocjenjivala primjena lijeka Strimvelis u rasponu od 0,9 milijuna do 18,2 milijuna CD34⁺ stanica/kg. U svih se bolesnika prije genske terapije provelo kondicioniranje busulfanom, pri čemu je većina primila ukupnu dozu od 4 mg/kg intravenski tijekom 2 uzastopna dana prije infuzije CD34⁺ stanica. Četiri ispitanika prethodno su neuspješno bila podvrgnuta presađivanju matičnih stanica od haploidnog davatelja, dok je 15 od 18 ispitanika prethodno primalo nadomjesnu enzimsku terapiju goveđom adenozin deaminazom modificiranom polietilenglikolom (engl. *polyethylene-glycol-modified bovine adenosine deaminase*, PEG-ADA). Bolesnicima koji su prethodno primali PEG-ADA ta je terapija prekinuta 10 do 22 dana prije liječenja lijekom Strimvelis. Medijan dobi u cjelokupnom programu iznosio je 1,7 godina (raspon: od 0,5 do 6,1), a 61% ispitanika bilo je muškog spola. Osamdeset i tri posto ispitanika bili su bijelci (56% bijele rase/europskog podrijetla, a 28% arapskog/sjevernoafričkog podrijetla), 11% Afroamerikanci/Afrikanci, a 6% Azijci.

Bolesnici liječeni u pivotalnom ispitivanju

Djelotvornost lijeka Strimvelis ocjenjivala se u 3-godišnjem otvorenom, prospektivnom ispitivanju provedenom u djece koja nisu imala HLA-podudarnog brata ili sestru koji bi bili davatelji matičnih stanica i koji nisu uspješno odgovorili na PEG-ADA ili ga nisu podnosili ili im nije bio dostupan.

Rezultati zabilježeni nakon 3 godine u bolesnika liječenih u sklopu pivotalnog ispitivanja prikazani su u Tablici 1. Liječenje lijekom Strimvelis rezultiralo je stopom preživljenja od 100% 3 godine nakon terapije, smanjenjem stope teških infekcija i povećanjem broja T-limfocita (CD3⁺), te je u svih ispitanika nakon početka ispitivanja dovelo do vrijednosti deoksiadenozin nukleotida u eritrocitima u venskoj krvi (engl. *red blood cell deoxyadenosine nucleotide*, RBC dAXP) koje su bile ispod patoloških vrijednosti (> 100 nmol/ml).

Tablica 1. Rezultati nakon 3 godine u populaciji koju se namjeravalo liječiti (engl. *intent-to-treat*, ITT) u pivotalnom ispitivanju*

| Mjera ishoda | Početak ispitivanja/prije liječenja ^a | 3. godina/3 godine nakon liječenja ^b |
|--|--|---|
| Preživljenje n % | nije primjenjivo | 12 100% |
| Teške infekcije n Stopa teških infekcija po osoba-godini promatranja (interval pouzdanosti od 95%) | 12 1,10 (0,74 – 1,58) | 12 0,429 ^c (0,24 – 0,72) |
| T-limfociti (x 10 ⁶ /l) n medijan (raspon) | 11 88,0 (19 – 2718) | 11 828,0 (309 – 2458) |
| % ispitanika s vrijednošću RBC dAXP u venskoj krvi < 100 nmol/ml nakon primjene lijeka Strimvelis ^d n % | nije primjenjivo ^e | 11 100% |

* Uključujući podatke za jednog bolesnika prikupljene nakon intervencije primjenom PEG-ADA (≥ 3 mjeseca liječenja) ili presađivanja hematopoetskih matičnih stanica

^a Teške infekcije: na temelju čitavog razdoblja prije liječenja (retrospektivno prikupljanje); T-limfociti: podaci su prikupljeni pri posjetu na početku ispitivanja. Bolesnik 10 nije imao početnu vrijednost za T-limfocite.

^b Preživljenje i teške infekcije: na temelju 3-godišnjeg razdoblja nakon liječenja; T-limfociti i dAXP: podaci su prikupljeni pri posjetu nakon 3 godine. Bolesnik 8 povukao se iz ispitivanja prije posjeta u 3. godini i stoga za njega nisu postojali podaci za T-limfocite i dAXP.

^c Teške infekcije su one koje zahtijevaju ili produljuju hospitalizaciju. U izračun nije uključeno 3-mjesečno razdoblje hospitalizacije neposredno nakon genske terapije.

^d dAXP=dAMP+dADP+dATP. Rezultati za dAXP temelje se na analizi onog postotka bolesnika s odgovorom na gensku terapiju koji su zadovoljili definiciju odgovarajuće metaboličke detoksikacije i stoga početna vrijednost nije primjenjiva.

^e Na početku ispitivanja, 9 od 11 (82%) bolesnika imalo je dAXP < 100 nmol/ml. Svi ti bolesnici prethodno su primali PEG-ADA.

Funkcija T stanica: U bolesnika liječenih u pivotalnom ispitivanju je godinu dana nakon genske terapije zabilježena proliferacija T stanica kao odgovor na stimulaciju anti-CD3 protutijelima (medijan: 62 629 cpm, raspon: od 4531 do 252 173) i fitohemaglutininom (medijan: 140 642 cpm, raspon: od 11 119 do 505 607), a ti su se odgovori održali do 3. godine. Nalazi koji pokazuju da su vrijednosti kružnih molekula DNK izdvojenih iz T staničnih receptora (engl. *T-cell receptor excision circles*, TREC) u limfocitima u perifernoj krvi bile iznad početnih vrijednosti (medijan: 141, raspon: od 56 do 1542 kopija/100 ng DNK) nakon godinu dana i da su se ta povišenja održala do 3 godine nakon liječenja te da su svi ispitanici imali dokaze poliklonskih V-beta lanaca u jednoj ili više vremenskih točaka nakon genske terapije dodatno potvrđuju razvoj funkcionalnih T stanica.

Funkcija B stanica: Svih 12 ispitanika liječenih u pivotalnim ispitivanjima primalo je terapiju IVIG-om u trenutku probira, a 7 ispitanika (58%) prekinulo je primjenu IVIG-a tijekom razdoblja praćenja od 0 do 3 godine nakon genske terapije.

Dugoročno praćenje

U svih 12 ispitanika liječenih u pivotalnim ispitivanjima, kao i u 18 ispitanika uključenih u integriranu analizu, primijećena je stopa preživljenja od 100%, uz medijan praćenja od približno 7 godina. Preživljenje bez intervencije u toj populaciji iz pivotalnog ispitivanja (koje se definiralo kao preživljenje bez potrebe za dugoročnim [≥ 3 mjeseca] ponovnim uvođenjem PEG-ADA ili presađivanjem matičnih stanica) iznosilo je 92% (11/12 ispitanika) (82% [14/17 ispitanika] u populaciji uključenoj u integriranu analizu). Za jednog ispitanika liječenog u pilot ispitivanju nisu

postojali podaci o ponovnom uvođenju PEG-ADA i stoga on nije bio uključen u analizu preživljenja bez intervencije u integriranoj populaciji. PEG-ADA se primjenjivao dugoročno (više od 3 mjeseca neprekidnog liječenja) u tri ispitanika; dva od ta tri ispitanika naknadno su primila presadak matičnih stanica od podudarnog brata ili sestre, dok je jedan nastavio primati kroničnu terapiju PEG-ADA-om. Još je jednom ispitaniku bila potrebna privremena primjena PEG-ADA zbog autoimunog događaja (vidjeti dio 4.4).

U tih bolesnika liječenih u pivotalnom ispitivanju, stopa teških infekcija smanjivala se tijekom čitavog razdoblja praćenja (Tablica 2).

Tablica 2 Stopa teških infekcija po osoba-godini izloženosti (populacija iz pivotalnog ispitivanja)*

| | Prije liječenja | Nakon liječenja | | | | | | | | |
|--|-----------------|-----------------|------|------|------|------|------|------|------|--------|
| | | 0,33-1 | >1-2 | >2-3 | >3-4 | >4-5 | >5-6 | >6-7 | >7-8 | Ukupno |
| Vremensko razdoblje (godine) | n/p | | | | | | | | | |
| Broj ispitanika | 12 | 12 | 11 | 11 | 11 | 11 | 9 | 7 | 3 | 12 |
| Broj teških infekcija | 29 | 6 | 3 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 12 |
| Stopa teških infekcija po osoba-godini | 1,10 | 0,63 | 0,27 | 0,00 | 0,18 | 0,00 | 0,12 | 0,00 | 0,00 | 0,17 |

*Isključeni su podaci za jednog bolesnika prikupljeni nakon intervencije primjenom PEG-ADA (≥ 3 mjeseca liječenja) ili presađivanja hematopoetskih matičnih stanica; n/p – nije primjenjivo

5.2 Farmakokinetička svojstva

Strimvelis se primjenjuje kao terapija autolognim stanicama. Priroda lijeka Strimvelis je takva da se na njega ne mogu primijeniti konvencionalna ispitivanja farmakokinetike, apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na reprodukciju i razvoj.

Provedeno je 4-mjesečno ispitivanje biodistribucije u miševa. CD34⁺ stanice iz krvi pupkovine zdravih ljudi, transducirane vektorom koji se koristi u proizvodnji lijeka Strimvelis, intravenski su se primjenjivale miševima koji su prethodno bili kondicionirani busulfanom. Većina miševa ostvarila je rekonstrukciju hematopoetskog sustava do kraja ispitivanja. Niske razine humanih stanica i vektorskih sekvenci pronađene su i u nehematopoetskim organima, što je u skladu s prisutnosti krvi koja sadrži transducirane humane stanice. Nije bilo štetnih učinaka na preživljenje, hematološke parametre niti histopatologiju glavnih organa, osim smanjenja tjelesne težine te atrofije testisa i jajnika, što je u skladu s primjenom busulfana.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti jer nije bio dostupan odgovarajući životinjski model na kojem bi se ocijenio tumorogeni potencijal lijeka Strimvelis zbog nemogućnosti postizanja dugotrajnog usađivanja transduciranih stanica u miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

6 sati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi od 15 do 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Etilenvinilacetatna (EVA) infuzijska vrećica volumena 50 ml s luer priključkom sa šiljkom zatvorenim luer lock zatvaračem, zapakirana u vanjski spremnik za višekratnu uporabu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Strimvelis se isporučuje izravno u zdravstvenu ustanovu u kojoj će se primijeniti infuzija. Infuzijska vrećica/e stavlja/ju se u zatvoren vanjski spremnik. Vrećice se moraju čuvati u vanjskom spremniku dok sve ne bude spremno za njihovu primjenu.

Strimvelis je namijenjen isključivo za autolognu primjenu. Identitet bolesnika mora se prije infuzije usporediti s osnovnim jedinstvenim informacijama o bolesniku navedenima na primarnom i/ili vanjskom spremniku.

Nježno protresite infuzijsku vrećicu da bi se moguće nakupine stanica ponovno disperzirale, a zatim primijenite njezin sadržaj uz pomoć seta za transfuziju s filtrom kako bi se uklonile eventualne preostale nakupine stanica.

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane stanice. Treba se pridržavati primjenjivih nacionalnih smjernica za biosigurnost (vidjeti dio 4.2).

Strimvelis se ne testira na prenosive infektivne agense. Stoga zdravstveni radnici koji rukuju lijekom Strimvelis moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza kako bi izbjegli mogući prijenos zaraznih bolesti.

Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Strimvelis moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima o biosigurnosti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1097/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. svibanj 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milano
Italija

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milano
Italija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Strimvelis u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i format edukacijskih

materijala za roditelje/skrbnike i zdravstvene radnike, pojedivosti izdavanja lijeka na ograničen recept i kontroliran pristup/obrazac pristanka za primjenu lijeka, uključujući medije komunikacije, modalitete distribucije i sve druge aspekte programa.

Strimvelis će se primijeniti u specijalističkom transplantacijskom centru i primijenit će ga liječnik koji već ima iskustva u liječenju i zbrinjavanju bolesnika s ADA-SCID-om te primjeni *ex vivo* pripremljenih genskih lijekova s autolognim CD34⁺ stanicama. Prije početka liječenja mora se pribaviti ispunjen obrazac pristanka za primjenu lijeka.

Edukacijski materijali moraju uključivati sljedeće sigurnosne probleme/ključne elemente: autoimunitet, neuspješan odgovor na gensku terapiju i malignost zbog insercijske onkogeneze (na primjer leukemije, mijelodisplazije).

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, provesti niže navedenu mjeru:

| Opis | Do datuma |
|--|---|
| Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. PASS): Radi ispitivanja dugoročne sigurnosti i djelotvornosti genske terapije lijekom Strimvelis, nositelj odobrenja treba provesti i dostaviti rezultate dugoročnog prospektivnog neintervencijskog ispitivanja praćenja koristeći podatke iz registra bolesnika s teškom kombiniranom imunodeficijencijom uzrokovanom nedostatkom adenozin deaminaze (ADA-SCID) liječenih lijekom Strimvelis. Nositelj odobrenja prikupljat će podatke o riziku od imunogenosti, insercijske mutogeneze i onkogeneze te o hepatotoksičnosti. Nositelj odobrenja pregledati će podatke o nastupu angioedema, anafilaktičkih reakcija, sistemskih alergijskih događaja i teških kožnih nuspojava tijekom razdoblja praćenja, osobito u onih bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na liječenje i koji su primili nadomjesnu enzimsku terapiju ili presadak matičnih stanica. Nositelj odobrenja također će ocijeniti i preživljenje bez intervencije. | Nositelj odobrenja uključivat će redovita izvješća o napretku registra u PSUR-ove i dostavljati interim izvješća o ispitivanju svake 2 godine do zaključenja registra. Interim izvješća o registru podnositi će se svake 2 godine. Završno izvješće o kliničkom ispitivanju treba dostaviti nakon što 50. bolesnik odradi posjet nakon 15 godina praćenja; 4. tromjesečje 2037. |

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NAVESTI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU

VANJSKI SPREMNIK

1. NAZIV LIJEKA

Strimvelis 1-10 milijuna stanica/ml disperzija za infuziju.

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Stanična frakcija obogaćena autolognim CD34⁺ stanicama koja sadrži CD34⁺ stanice transducirane retrovirusnim vektorom koji kodira sekvencu cDNK humane adenozin deaminaze u koncentraciji od 1-10 milijuna CD34⁺ stanica/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži natrijev klorid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju.

Broj infuzijskih vrećica:

Ukupan broj stanica: x 10⁶

CD34⁺ stanica/kg: x 10⁶

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu u venu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP: {DD MM GG} {hh:mm}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 15 do 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane stanice.
Neiskorišten lijek mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama za biosigurnost.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1097/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Lot:
Identitet bolesnika:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
INFUZIJSKA VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Strimvelis 1-10 milijuna stanica/ml disperzija za infuziju.
Za primjenu u venu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP: {DD MM GG} {hh:mm}

4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Lot:
Identitet bolesnika:
Vrećica br.:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Ukupan broj stanica: x 10⁶
CD34⁺ stanica/kg: x 10⁶

6. DRUGO

Samo za autolognu primjenu.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika ili skrbnika

Strimvelis 1-10 milijuna stanica/ml disperzija za infuziju

stanična frakcija obogaćena autolognim CD34⁺ stanicama koja sadrži CD34⁺ stanice transducirane retrovirusnim vektorom koji kodira sekvencu cDNK humane adenozin deaminaze

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vi (ili Vaše dijete) primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Liječnik će Vam dati Karticu s upozorenjima za bolesnika. Pažljivo je pročitajte i slijedite upute navedene u njoj.
- Uvijek pokažite Karticu s upozorenjima za bolesnika svom liječniku ili medicinskoj sestri kada ih posjetite ili kada odete u bolnicu.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Strimvelis i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi (ili Vaše dijete) primite Strimvelis
3. Kako se Strimvelis primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Strimvelis
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Strimvelis i za što se koristi

Strimvelis je jedna vrsta lijeka koji se naziva **genskom terapijom**.

Strimvelis se koristi za liječenje ozbiljne bolesti koja se zove **teška kombinirana imunodeficijencija uzrokovana nedostatkom adenozin deaminaze** ili **ADA-SCID** (engl. *Adenosine Deaminase-Severe Combined Immune Deficiency*). Kod te bolesti imunološki sustav ne radi kako bi trebao da obrani tijelo od infekcija. Osobe koje imaju ADA-SCID ne mogu proizvesti dovoljno enzima koji se zove *adenozin deaminaza (ADA)* jer je gen za njegovo stvaranje neispravan.

Strimvelis se koristi za liječenje ADA-SCID-a kada ne postoji podudaran član obitelji koji bi darovao matične stanice iz svoje koštane srži za presađivanje.

Strimvelis se izrađuje za svakog bolesnika posebno, korištenjem njegovih vlastitih stanica koštane srži. Djeluje tako da usađuje novi gen u matične stanice u koštanoj srži, tako da one mogu stvarati enzim ADA.

Strimvelis se primjenjuje ukapavanjem (*infuzijom*) u venu (*intravenski*). Za više informacija o tome što se događa prije i tijekom liječenja pogledajte dio 3. *Kako se Strimvelis primjenjuje*.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite Strimvelis

Strimvelis nije prikladan za neke osobe

Vi (ili Vaše dijete) ne smijete primiti Strimvelis:

- ako ste **alergični** na bilo koji sastojak ovog lijeka (*naveden u dijelu 6.*)
- ako imate ili ste nekada imali jednu vrstu **raka** koji se zove *leukemija* ili *mijelodisplazija*
- ako imate pozitivan nalaz testa na **HIV ili neku drugu infekciju** (liječnik će Vas savjetovati o tome)
- ako ste se već liječili **genskom terapijom**

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što Vi (ili Vaše dijete) primite ovaj lijek.

Strimvelis se posebno proizvodi iz bolesnikovih vlastitih stanica. Nikada se ne smije dati nekome drugome.

Umetanje novoga gena u DNK može uzrokovati leukemiju. U kliničkim ispitivanjima genske terapije za druge bolesti (ne ADA-SCID), u nekih su se bolesnika razvili leukemija ili drugi oblici raka krvnog sustava. To nije primijećeno ni u jednog bolesnika liječenog lijekom Strimvelis. Ipak, Vašem je liječniku savjetovano da tijekom dugoročnog praćenja nadzire moguće znakove leukemije kod Vas (ili Vašeg djeteta).

Nakon što ste Vi (ili Vaše dijete) bili liječeni lijekom Strimvelis, Vi ili Vaše dijete nećete više nikada moći darovati krv, organe ni tkiva. Razlog tome jest činjenica da je Strimvelis lijek za gensku terapiju.

Kada se liječenje lijekom Strimvelis ne može dovršiti

U nekim slučajevima možda neće biti moguće provesti planirano liječenje lijekom Strimvelis. Postoji nekoliko razloga zbog kojih bi se to moglo dogoditi, primjerice:

- ako je došlo do problema u trenutku uzimanja stanica za proizvodnju lijeka
- ako nije bilo dovoljno odgovarajuće vrste stanica za proizvodnju lijeka
- ako je došlo do onečišćenja lijeka tijekom njegove proizvodnje
- ako je došlo do kašnjenja u dostavi lijeka u kliniku u kojoj se liječenje provodi

U tim će slučajevima liječnik Vama (ili Vašem djetetu) dati nadomjesne matične stanice, koristeći rezervni uzorak koji je uzet i pohranjen prije početka liječenja (*pogledajte i dio 3. Kako se Strimvelis primjenjuje*).

Možda će biti potrebno drugo liječenje

Prije primjene, Strimvelis prolazi kroz niz testova. Budući da se daje ubrzo nakon što se proizvede, konačni rezultati nekih od tih testova neće biti dostupni prije primjene lijeka. Ako testovi pokažu išta što bi moglo utjecati na Vas (ili Vaše dijete), liječnik će Vas liječiti na odgovarajući način.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, recite to svom liječniku prije nego primite ovaj lijek. Ne smijete primiti Strimvelis ako ste trudni. Ako postoji mogućnost da zatrudnite, morate koristiti mehaničku metodu kontracepcije (poput prezervativa) tijekom liječenja i još najmanje 6 mjeseci nakon toga.

Ne smijete primiti Strimvelis ako dojite. Nije poznato mogu li se sastojci lijeka Strimvelis izlučiti u majčino mlijeko.

Strimvelis sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži približno 3,5 mg natrija po mililitru. O tome moraju voditi računa bolesnici na dijati s ograničenim unosom natrija.

3. Kako se Strimvelis primjenjuje

Strimvelis se primjenjuje ukapavanjem (*infuzijom*) u venu (*intravenski*). Smije se primijeniti samo u specijaliziranoj bolnici, a primjenjuje ga liječnik koji ima iskustva s liječenjem bolesnika oboljelih od ADA-SCID-a i primjenom ove vrste lijekova.

Strimvelis se može proizvesti samo ako liječnik uspije prikupiti dovoljnu količinu odgovarajuće vrste stanica iz bolesnikove koštane srži.

Prije nego što se Strimvelis proizvede, liječnik će provesti pretrage kako bi se uvjerio da Vi (ili Vaše dijete) nemate određene infekcije (pogledajte dio 2.).

Uzimaju se dva uzorka

Liječnik će prije planiranog liječenja uzeti dva uzorka matičnih stanica iz koštane srži:

- **rezervni uzorak**, najmanje 3 tjedna prije primjene lijeka. Te će se stanice čuvati kako bi se primjenile u bolesniku kao nadomjesne matične stanice u slučaju da se Strimvelis ne može primijeniti ili ako ne bude djelotvoran (*pogledajte odlomak 'Kada se liječenje lijekom Strimvelis ne može dovršiti' u dijelu 2.*).
- **uzorak za liječenje**, 4 do 5 dana prije primjene lijeka. On će se upotrijebiti za proizvodnju lijeka Strimvelis, pri čemu će se u stanice ubaciti novi gen.

Prije i u vrijeme primjene lijeka Strimvelis

| Kada | Što se radi | Zašto |
|---|---|--|
| Najmanje 3 tjedna prije liječenja | uzima se rezervni uzorak matičnih stanica | koji se čuva kao rezerva (<i>vidjeti u prethodnom odlomku</i>) |
| Približno 4 do 5 dana prije liječenja | uzima se uzorak matičnih stanica za liječenje | za proizvodnju lijeka Strimvelis (<i>vidjeti u prethodnom odlomku</i>) |
| 3 dana prije i 2 dana prije liječenja | primjenjuje se lijek koji se zove busulfan četiri puta na dan tijekom 2 dana (ukupno 8 doza) | kako bi se koštana srž pripremila za Strimvelis |
| Približno 15 do 30 minuta prije liječenja | može se primijeniti antihistaminik | kako bi se smanjila vjerojatnost nastupa reakcije na infuziju |
| Strimvelis se primjenjuje... | ukapavanjem u venu. To će potrajati približno 20 minuta. | |

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Nuspojave označene zvjezdicom (*) mogu biti povezane s primjenom busulfana.

Vrlo česte nuspojave

Mogu se javiti u **više od 1 na 10 osoba**:

- curenje iz nosa ili začepljen nos (*alergijski rinitis*)
- piskanje pri disanju, otežano disanje (*astma*)

- upaljena koža koja svrbi (*atopijski dermatitis, ekcem*)
- povišena tjelesna temperatura (*pireksija*)
- nedovoljno aktivna štitnjača (*hipotireoza*)
- visok krvni tlak (*hipertenzija*)*
- smanjenje broja crvenih ili bijelih krvnih stanica (*anemija, neutropenija*)*
- povišene vrijednosti jetrenih enzima*
- pozitivni nalazi krvnih pretraga na *antinuklearna protutijela*

Ako imate bilo kakvih pitanja o svojim simptomima ili nuspojavama ili ako Vas bilo koji simptom zabrinjava

→ **Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.**

Česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 10 osoba**. Sve ih uzrokuje prekomjerna aktivnost imunološkog sustava, koji počinje napadati tkiva u vlastitom tijelu.

- crvene ili ljubičaste točkice na koži, krvarenje ispod kože (*imuna trombocitopenična purpura*)
- upaljena štitnjača (*autoimuni tireoiditis*)
- slabost i bol u stopalima i šakama (*Guillain-Barréov sindrom*)
- upala jetre (*autoimuni hepatitis*)
- smanjen broj krvnih stanica (*autoimuna hemolitička anemija, autoimuna aplastična anemija*)
- pozitivni nalazi krvnih pretraga na *antineutrofilna citoplazmatska protutijela i protutijela na glatke mišiće*

Ako imate bilo kakvih pitanja o svojim simptomima ili nuspojavama ili ako Vas bilo koji simptom zabrinjava

→ **Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri.**

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Strimvelis

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti (datuma i vremena) (EXP) navedenog na naljepnici spremnika i naljepnici infuzijske vrećice.

Čuvati na temperaturi od 15 do 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Budući da će ovaj lijek primijeniti kvalificiran liječnik, on je odgovoran za pravilno odlaganje lijeka. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Strimvelis sadrži

- Djelatna tvar je stanična frakcija obogaćena autolognim (uzetim od samog bolesnika) CD34+ stanicama koja sadrži CD34+ stanice transducirane retrovirusnim vektorom koji kodira sekvencu cDNK humane ADA-e. Koncentracija iznosi 1-10 milijuna CD34+ stanica/ml.
- Drugi sastojak je natrijev klorid (*pogledajte dio 2., „Strimvelis sadrži natrij“*).

Kako Strimvelis izgleda i sadržaj pakiranja

Strimvelis je mutna do bistra, bezbojna do ružičasta disperzija stanica za infuziju, koja dolazi u jednoj ili više infuzijskih vrećica. Infuzijske vrećice dolaze u zatvorenom spremniku.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milano
ITALIJA

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Strimvelis se isporučuje izravno u zdravstvenu ustanovu u kojoj će se primijeniti infuzija. Infuzijska vrećica stavlja se u zatvoren vanjski spremnik. Vrećice se moraju čuvati u vanjskom spremniku dok sve ne bude spremno za njihovu primjenu.

Strimvelis je namijenjen isključivo za autolognu primjenu. Identitet bolesnika mora se prije infuzije

usporediti s osnovnim jedinstvenim informacijama o bolesniku navedenima na infuzijskoj vrećici/vrećicama i/ili vanjskom spremniku.

Nježno protresite infuzijsku vrećicu da bi se moguće nakupine stanica ponovno disperzirale, a zatim primijenite njezin sadržaj uz pomoć seta za transfuziju s filtrom kako bi se uklonile eventualne preostale nakupine stanica.

Nakon primjene, vrećicu treba isprati uz pomoć štrcaljke volumena 50 ml napunjene fiziološkom otopinom.

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane stanice. Treba se pridržavati primjenjivih nacionalnih smjernica za biosigurnost.

Strimvelis se ne testira na prenosive infektivne agense. Stoga zdravstveni radnici koji rukuju lijekom Strimvelis moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza kako bi izbjegli mogući prijenos zaraznih bolesti.

Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Strimvelis moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima o biosigurnosti.