

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Strimvelis 1-10 millió sejt/ml diszperzió infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

Autológ, CD34⁺-gyel dúsított sejtfrakció, amely humán hematopoetikus ős/progenitor (CD34⁺) sejtekből származó, humán adenzin-deamináz (ADA) cDNS-szekvenciát kódoló retrovirális vektorral transzdukált CD34⁺ sejteket tartalmaz.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

A késztermék egy vagy több etilén-vinilacetát (EVA) zsákban kerül forgalomba, bennük autológ, CD34⁺-gyel dúsított sejtfrakcióval, amely humán hematopoetikus ős/progenitor (CD34⁺) sejtekből származó, humán ADA cDNS-szekvenciát kódoló retrovirális vektorral transzdukált CD34⁺ sejteket tartalmaz.

A készítmény CD34⁺ sejt/kg illetve a teljes sejtszám tartalmi mennyiségére vonatkozó információk az egyes tételek címkéjén kerülnek feltüntetésre. A koncentráció 1-10 millió CD34⁺ sejt/ml.

Ismert hatású segédanyag

Ez a gyógyszer 0,15 mmol nátriumot tartalmaz milliliterenként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszperzió infúzióhoz.

Opálos vagy tiszta, színtelen vagy rózsaszínű sejtdiszperzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Strimvelis olyan adenzin-deaminázhiány okozta súlyos kombinált immundeficiencia szindrómás (ADA-SCID) betegek kezelésére javallott, akik számára nem áll rendelkezésre alkalmas humán leukocita antigén (HLA) identikus családi őssejtdonor (lásd 4.2 és 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Strimvelis csak speciális transzplantációs központokban, és csak az ADA-SCID betegek kezelésében és gondozásában, valamint az autológ CD34⁺ *ex vivo* génterápiás készítmények alkalmazásában jártas orvos által alkalmazható. A Strimvelis csak a betegekkel és/vagy hozzátartozóikkal történt egyeztetés után alkalmazható. A beteget regisztrálni kell egy kezelés utáni adatbázisban és gondoskodni kell hosszútávú nyomonkövetésükről.

Szükséges olyan CD34⁺ őssejt tartalék, amely legalább 1 millió CD34⁺ sejt/kg mennyiséget biztosít. Ezt a Strimvelis kezelés előtt legalább 3 héttel kell levenni a betegtől. Az őssejteket rescue kezelés céljából kell levenni arra az esetre, ha a készítmény előállítás nem sikerül, a transzplantáció nem sikeres, vagy a Strimvelis kezelést követően elhúzódó csontvelő aplasia alakul ki.

A Strimvelis előállításához szükséges, hogy a beteg képes legyen legalább 4 millió tisztított CD34⁺ sejt/kg biztosításához megfelelő CD34⁺ sejteket adni.

A Strimvelis kizárólag autológ alkalmazásra szolgál (lásd 4.4 pont).

Az infúzió beadása előtt meg kell bizonyosodni arról, hogy a beteg személyazonossága megfelel a Strimvelis infúziós zsák(ok)on és/vagy tartályon feltüntetett létfontosságú egyedi betegazonosító adatoknak (lásd 4.4 és 6.6 pont).

Kezelés előtti kondicionálás

A Strimvelis alkalmazása előtt három nappal kezdve, 6 óránként 0,5 mg/ttkg intravénás buszulfánt ajánlott adni két egymást követő napon. Az összesített végső buszulfán dózis 4 mg/ttkg, amely 8 adag 0,5mg/ttkg dózissal tevődik össze. A buszulfán plazmaszintet minden nap mérni kell az első dózist követően vérminta sorozatból, megfelelő módszer alkalmazásával. Ha a buszulfán AUC-je meghaladja a 4000 nanogramm/ml•h (947 µmol/l•perc) értéket, a dózist az AUC alapján megfelelő mértékben csökkenteni kell.

Premedikáció

A Strimvelis infúzió beadása előtt 15-30 perccel intravénás antihisztamin alkalmazása ajánlott.

Adagolás

A Strimvelis ajánlott adagolási tartománya 2 és 20 millió CD34⁺ sejt/kg között van.

Ha a készítmény 2 millió CD34⁺ sejt/kg-nál kevesebb CD34⁺ sejtet tartalmaz, az egyéni haszon-kockázat értékelés alapján a kezelőorvosnak el kell döntenie, hogy folytatja-e az alkalmazást. A klinikai vizsgálatok során egy betegnél a kezelés sikertelenségét figyelték meg 2 millió CD34⁺ sejt/kg-nál alacsonyabb érték esetében.

A Strimvelis-t csak egyetlen alkalommal kell beadni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A Strimvelis nem javasolt 65 évesnél idősebb betegek esetében, és ebben a korcsoportban alkalmazását nem vizsgálták.

Vesekárosodás

A Strimvelis-t nem vizsgálták vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Várhatóan nincs szükség a dózis módosítására.

Májkárosodás

A Strimvelis-t nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél. Várhatóan nincs szükség a dózis módosítására.

Gyermekek és serdülők

A Strimvelis biztonságosságát és hatásosságát 6 hónaposnál fiatalabb, illetve 6 év 1 hónaposnál idősebb gyermekek esetében nem igazolták (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

A Strimvelis-t intravénás infúzió formájában kell alkalmazni.

Szűrővel ellátott transzfúziós szerelékkel kell alkalmazni. Csak transzfúziós szerelékhez gyártott szűrőket szabad használni a sejtek készítményből történő akaratlan eltávolításának megelőzése céljából.

Az infúzió sebessége nem haladhatja meg az 5 ml/kg/h értéket. Az alkalmazás időtartama kb. 20 perc (lásd 6.6 pont). A beadást követően 50 ml fiziológiás sóoldatot tartalmazó fecskendőket kell használni az infúziós zsák átöblítésére.

Óvintézkedések a gyógyszerkészítmény kezelése vagy alkalmazása előtt

Ez a gyógyszer genetikailag módosított sejteket tartalmaz. Az ilyen készítményekre vonatkozó helyi biológiai biztonságossági irányelveket be kell tartani (lásd 6.6 pont).

A Strivelis-t nem vizsgálták fertőző ágensek jelenlétére. Ezért a Strimvelis-szel érintkező egészségügyi szakembereknek megfelelő elővigyázatossági intézkedéseket kell tenniük a fertőző ágensek potenciális transzmissziójának elkerülése érdekében.

4.3 Ellenjavallatok

A készítménnyel vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Fennálló vagy kórtörténetben szereplő leukémia vagy myelodysplasia.

A csontvelő levétele előtti pozitív teszteredmény humán immunodeficiencia (HIV) vírusra vagy bármely más, az emberi szövetekről és sejtekről szóló Európai Unió hatályos irányelvben felsorolt, átvihető fertőző kórokozóra.

Korábban végzett génterápia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Strimvelis kizárólag autológ alkalmazásra szolgál és sohasem adható más betegnek, csak az eredeti CD34⁺ sejtdonornak.

Egyes esetekben a beteg a készítmény előállításával kapcsolatos problémák miatt nem részesülhet Strimvelis kezelésben. Miután értesül erről, a kezelőorvosnak ennek megfelelően esetlegesen módosítania kell a beteg kezelési programját (pl. befejezni a buszulfán kondicionálást és/vagy alkalmazni az őssejt tartalék-kezelést, ha szükséges).

A II. szintű minőségellenőrzési eredmények csak a készítmény beadása után válnak elérhetővé. Ha klinikailag releváns minőségi problémákat észlelnek a Strimvelis beadása után (pl. specifikáción kívül eső eredményeket), értesítik a kezelőorvost. Az orvosnak a szükségletnek megfelelően rendszeres ellenőrzés alatt kell tartania és/vagy kezelnie kell a beteget.

A Strimvelis-t 6 év 1 hónaposnál idősebb, valamint 6 hónaposnál fiatalabb betegeknél óvatosan kell alkalmazni, mert ezekben az életkortartományokban nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Idősebb betegek jellemzően kevésbé képesek nagy koncentrációjú CD34⁺ sejt adására, amely azt jelentheti, hogy idősebb betegeknél a kezelés nem lehetséges. A Strimvelis alkalmazását követő sikeres T-sejt termelést feltehetően befolyásolja a maradék thymus-funkció, amely idősebb gyermekeknél alacsonyabb szintű lehet. A Strimvelis alkalmazását gondosan mérlegelni kell a korábban vizsgálatnál idősebb betegeknél, és csak olyan alkalmazásra szabad fenntartani, amelyeknél minden más számításba jövő kezelési lehetőség kimerült.

A korábban hepatitis C-re pozitívnak bizonyuló betegek kezelhetők Strimvelis-szel, amennyiben a ≤ 15 nemzetközi egység/ml számszerűsíthető határértékű nukleinsav-vizsgálattal nem igazolható aktív fertőzés. A hepatitis C kezelés befejezését követően legalább négy héten át legkevesebb

3 egymás utáni alkalommal kapott negatív teszteredmény szükséges, illetve a legutolsó vizsgálat nem több mint 3 nappal a sejtlevétel előtt kell történnjen.

A Strimvelis-t óvatosan kell alkalmazni aminoglikozidokra, illetve szarvasmarha szérumban albuminra túlérzékeny betegeknél.

Nem jelentettek sem leukémiát, sem myelodysplasiát a Strimvelis kezelést követően. Azonban, Wiskott Aldrich szindrómában, X-SCID-ben és krónikus granulomatózus betegségben végzett összehasonlító génterápiás vizsgálatokban megfigyelték a vektor olyan kromoszóma régiókba történő inzercióit, amelyeket korábban összefüggésbe hoztak leukémiával. A CCND2-vel és az LMO2-vel szomszédosan, illetve ezeken belül retrovírus inzerációs helyeket (RIS) észleltek, és a Strimvelis kezelés után fennáll a leukémiás transzformáció esetleges kockázata. Ajánlott a betegek tartós, rendszeres, legalább évenként végzett ellenőrzése a Strimvelis kezelést követő első 11-éven át, majd a 13. és 15. évben, benne teljes és kvalitatív vérképvizsgálattal, valamint a biokémiai paraméterek és pajzsmirigyserkentő hormonszint mérésével.

A Strimvelis kezelés ADA-SCID-re kifejtett hosszú távú hatásai és a terápiás válasz tartóssága nem ismert (lásd 5.1 pont).

A betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a súlyos és oportunist fertőzések megjelenését, az immunrekonstitúciós paramétereket és a helyettesítő intravénás immunglobulin (IVIG) szükségességét. Megfelelő válasz elmaradása esetén egyéb ADA-SCID-kezelést ajánlott bevezetni orvosi ellenőrzés mellett.

Egyes esetekben a Strimvelis-kezelés sikertelenné bizonyult. Néhány beteg esetében a hosszú távú enzimpótló terápiát kellett tovább folytatni és/vagy összejtbeültetést kellett végezni (lásd 5.1 pont).

Az ADA-SCID nem immunológiai manifesztációi nem feltétlenül reagálnak a Strimvelis kezelésre.

A Strimvelis kezeléssel kapcsolatban nem végeztek immunogenitási vizsgálatot.

A betegeknél autoimmunitás alakulhat ki. A Strimvelis kezelésben részesült betegek 67%-a (18-ból 12) esetében vagy autoimmun antitesteket vagy más manifesztációkat (pl. autoimmun thrombocytopeniát, autoimmun aplastikus anaemiát, autoimmun hepatitiszt, illetve Guillain-Barré szindrómát) figyeltek meg (lásd 4.8 pont).

A Strimvelis kezelésben részesült betegek a jövőben már nem adhatnak vért és nem lehetnek szerv-, szövet-, illetve sejttanszplantációs donorok. Ez az információ szerepel a Betegfigyelmeztető kártyán is.

A Strimvelis kezelést követően javult a T-limfocita (CD3+) és NK (CD56+) sejtszám. A génterápia után 3 évvel megfigyelt középtértékek a normáltartomány alatt voltak. Ajánlott a folyamatos utánkövetés. Bőrpapilloma és kóros szérumban fehérje elektroforézis eseteket, valamint egy-egy esetben lipofibromát, pulmonális térfoglalást és csökkent T-sejt V béta repertoárt jelentettek. A készítmény alkalmazásával fennálló ok-okozati összefüggés nem igazolt.

A centrális vénás katéterek (CVC-k) használatával kapcsolatban jelentettek nemkívánatos eseményeket (pl. súlyos CVC fertőzéseket és az eszközben kialakult thrombosis). A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a potenciális katéterrel kapcsolatos események vonatkozásában.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer 0,15 mmol nátriumot tartalmaz milliliterenként, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nem végeztek gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokat. A Strimvelis esetében nem várható kölsönhatás a máj citokróm P450 enzimsaláddal vagy gyógyszertranszporterekkel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Mivel a Strimvelis buszulfán kondicionálást követően kerül alkalmazásra, fogamzóképes betegeknek megbízható barrier típusú fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a Strimvelis-kezelés időtartama alatt, és azt követően legalább 6 hónapon át.

Terhesség

Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok terhesség alatti expozícióról. Nem végeztek reprodukív és fejlődési toxicitási vizsgálatokat.

A Strimvelis alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismeretes, hogy a Strimvelis kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Nem tanulmányozták a Strimvelis anyáknál történő alkalmazásának a szoptatott csecsemőkre gyakorolt hatását.

A Strimvelis alkalmazása nem javallt szoptatás alatt.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a Strimvelis humán termékenységre gyakorolt hatásáról. A hím és nőstény fertilitásra gyakorolt hatásokat nem értékelték állatkísérletekben.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Strimvelis nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Strimvelis biztonságosságát 18 beteg esetében értékelték átlagosan 7 éves utánkötési időtartammal.

Tekintettel a kis betegpopulációra és a kohorszok méretére, a táblázatban szereplő mellékhatások nem nyújtanak teljes képet ezen események jellegéről és gyakoriságáról. A súlyos mellékhatások közé tartoznak az autoimmun betegségek (pl. autoimmun hemolitikus anaemia, autoimmun aplastikus anaemia, autoimmun hepatitis, autoimmun thrombocytopenia és Guillan-Barré szindróma). A leggyakrabban jelentett mellékhatás a láz volt.

A nemkívánatos események táblázatos felsorolása

A nemkívánatos események a MedDRA szervrendszer osztályok és gyakoriságok szerint kerülnek felsorolásra. Az alkalmazott gyakorisági kategóriák az alábbiak:

Nagyon gyakori: $\geq 1/10$
Gyakori: $\geq 1/100 - < 1/10$.

Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások felsorolása súlyosság szerinti csökkenő sorrendben történt.

Szervrendszer szerinti osztályozás	Nagyon gyakori	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia ^a Neutropenia ^a	Autoimmun haemolytikus anaemia, autoimmun aplastikus anaemia, autoimmun thrombocytopenia
Endokrin betegségek és tünetek	Hypothyreosis	Autoimmun thyreoiditis
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Guillain-Barré szindróma
Érbetegségek és tünetek	Hypertonia ^a	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Asthma, allergiás rhinitis	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Autoimmun hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Atopiás dermatitis, eczema	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett májenzim értékek ^a , antinuclearis antitest (ANA) pozitivitás	Antineutrophil cytoplasma antitest pozitivitás, simaizom antitest pozitivitás

^aA buszulfán kondicionálással potenciálisan összefüggésben állónak tekintett mellékhatások

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Immunrekonstitúció

A táblázatban lévő összes észlelt mellékhatást (eltekintve a buszulfánnal potenciális összefüggésben lévőtől) jellegük és időbeli megjelenésük alapján az immunrekonstitúcióval kapcsolatban állónak tekintik. Ezeket az autoimmun mellékhatásokat génterápián túlesett betegeknél jelentették. Többségüket az utánkövetési időszak 3. hónapja és 3. éve között jelentették, és önmaguktól rendeződtek, kivéve a hypothyreosist és a pozitív ANA-tesztet. Ezenkívül a táblázatban szereplő allergiával összefüggő mellékhatásokat a az utánkövetési időszak 3. hónapja és 3. éve között jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálati adatok a Strimvelis túlادagolására vonatkozóan.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, egyéb immunstimulánsok, ATC kód: még nincs meghatározva

Hatásmechanizmus

Az infúzió beadását követően a CD34⁺ sejtek megtapadnak a csontvelőben, ahol repopulálják a vérképzőrendszert olyan sejtekkel, amelyek farmakológiailag aktív mennyiségben expresszálják az ADA enzimet.

A betegben történő sikeres megtapadást követően a készítmény hatása várhatóan élethosszig fog tartani.

Farmakodinámiás hatások

A genetikailag módosított sejtek százalékos arányának középértéke a perifériás vérben egy évvel a kezelést követően a CD19⁺ sejtek esetében 28% (tartomány: 6%-92%), a CD3⁺ sejtek esetében 73% (tartomány: 20%-100%) volt, míg 3 évvel a kezelést követően a CD19⁺ sejtek esetében 30% (tartomány: 8%-101%), a CD3⁺ sejtek esetében és 67% (tartomány: 39%-82%) volt.

A transzgén jelenléte fokozott ADA expressziót eredményez. Egy évvel a kezelés után az ADA (mononukleáris sejt adenzin deamináz) aktivitás középértéke a perifériás vér limfocitákban 181,2 nmol/h/mg protein (tartomány: 42,1-1678,2), szemben a kiindulási 80,6 nmol/h/mg protein középértékkel (tartomány: 30,5-92,3). Az ADA aktivitás a 3 éves utánkövetés időtartama alatt emelkedett szinten maradt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az ADA-SCID-ben szenvedő 18 beteg mind Strimvelis kezelést kapott egy nyílt elrendezésű, pivotális vizsgálat (AD1115611; N=12), két korai nyílt elrendezésű vizsgálat (AD1117054 / AD1117056; N73) és egy kivételes gyógyszerhasználati program (compassionate use) (AD1117064; N=3) keretében. A vizsgálatok a Strimvelis hatásosságát 0,9 millió – 18,2 millió CD34⁺ sejt/kg tartományban értékelték. Az összes beteg buszulfán kondicionálásban részesült a génterápia előtt, többségében 4 mg/kg összdózissal intravénásan, a CD34⁺ infúziót megelőzően 2 egymást követő napon át. Négy beteg részesült korábban sikertelen összejt transzplantációban haploidentikus donortól, és a 18-ból 15 beteg kapott előzetesen enzimpótló kezelést polietilén-glikollal módosított szarvasmarha adenzin-deaminázzal (PEG-ADA). A korábban PEG-ADA kezelésben részesült betegeknek ezt a kezelést 10-22 nappal a Strimvelis kezelés előtt befejezték. Az életkor középértéke a programban 1,7 év volt (tartomány: 0,5–6,1 év). A betegek 61%-a volt fiúgyermek. A fehér bőrűek aránya 83% (56% kaukázusi/európai és 28% arab/észak-afrikai származású), az afrikai amerikai/afrikai származásúaké 11%, míg az ázsiaiaké 6% volt.

A pivotális vizsgálatban kezelt betegek

A Strimvelis hatásosságát egy 3 éves, nyílt elrendezésű, prospektív vizsgálatban értékelték olyan gyermekeknek, akiknek nem volt HLA-identikus összejtdonor testvérük, és vagy nem reagáltak megfelelően a PEG-ADA-ra, vagy intoleranciát mutattak, vagy nem volt számukra hozzáférhető a kezelés.

A pivotális vizsgálatban kezelt betegek a kezelés után három évvel észlelt eredményeit az 1. táblázat ismerteti. A Strimvelis kezelés a kezelés után 3 évvel 100%-os túlélési rátát, csökkent súlyos fertőzési rátát és emelkedett T-limfocita (CD3⁺) rátát eredményezett, továbbá az összes betegnél a kezelés utáni vörösvértest deoxiadenozin-nukleotid (RBC dAXP) szintek a patológias értékek (>100 mmol/ml) alatt voltak.

1. táblázat: Az ITT (Intent To Treat – kezelési szándék szerinti) populáció pivotális vizsgálatban kezelt betegek eredményei 3 évvel a kezelést követően*

Végpont	Kiindulási érték/ kezelés előtti érték^a	3. év/ 3 évvel a kezelést követően
Túlélés n %	Nem értelmezhető	12 100%
Súlyos fertőzések n Súlyos fertőzések aránya/személy-év a megfigyelés ideje alatt (95%-os konfidencia intervallum)	12 1,10 (0,74-1,58)	12 0,26 ^c (0,24-0,72)
T-lymphocyta (x10 ⁶ /l) n középérték (tartomány)	11 88,0 (19-2718)	11 828,0 (309-2458)
A <100 nmol/ml vénás RBC dAXP értékkel bíró betegek %-os aránya a Strimvelis-kezelés után n %	Nem értelmezhető ^e	11 100%

* Egy beteg PEG-ADA kezelés (≥3 hónapos) vagy hemopoetikus őssejt transzplantáció után gyűjtött adatait is beleértve

^a Súlyos fertőzésekre a teljes kezelés előtti időszak (retrospektíven gyűjtve), továbbá a kiindulási vizsgálat során gyűjtött T-lymphocyta adatok alapján. A 10-es számú betegnél nem állt rendelkezésre a T-lymphocyta kiindulási érték.

^b A túlélésre és a súlyos fertőzésekre a kezelés utáni 3 éves időszak, valamint a 3. éves vizsgálat során gyűjtött T-lymphocyta és dAXP adatok alapján. A 8-as számú beteg kikerült a vizsgálatból a 3. éves vizsgálat előtt, ezért nem állt rendelkezésre a T-lymphocyta és dAXP adata.

^c Súlyos fertőzéseknek számítanak azok, amelyek hospitalizációt, vagy annak meghosszabbítását igénylik. A génterápiát közvetlenül követő 3 hónapos hospitalizációt kizárták a számításból.

^d dAXP=dAMP+dADP+dATP. A dAXP eredmények azon betegek százalékos arányának reszponder-analízisen alapulnak, akiknél a génterápiás kezelés után az adekvát metabolikus detoxifikáció kritériuma teljesült, emiatt a kiindulási érték nem értelmezhető.

^e A kiinduláskor 11-ből 9 (87%) betegnél volt a dAXP értéke <100 nmol/ml. Ezen betegek mindegyike kapott korábban PEG-ADA-t.

T-sejt funkció: a pivotális vizsgálatban kezelt betegeknél 1 évvel a génterápia után T-sejt proliferációt igazoltak anti-CD3 antitestekkel (62 629 cpm-es középérték, tartomány: 4531-252 173), illetve fitohemagglutininnal végzett stimulációra (140 642 cpm-es középérték, tartomány: 11119-505 607), és ezek a válaszok a 3. évben is fennmaradtak. A működőképes T-sejtek képződésére további támogató bizonyítékot szolgáltatottak azok az eredmények, amelyek szerint a TREC (T-sejt-receptor excíziós cirkuláris darabok) értékek a perifériás vérlymfocitákban a kiindulási érték fölé emelkedtek (középérték 141, tartomány: 56-1542 DNS kópia/100 ng) a kezelést követő 1. évben, amely fennmaradt a 3. évben is, továbbá, hogy az összes betegnél a génterápiát követő egy vagy több időpontban poliklonális V-béta láncok jelenlétét igazolták.

B-sejt funkció: a pivotális vizsgálatban kezelt összes 12 beteg a szűrés időpontjában intravénás immunglobulin (IVIG) terápiában részesült. Hét beteg (58%) hagyta abba az IVIG alkalmazását a génterápiát követő 0-3 éves utánkövetési időszak során.

Hosszú időtartamú utánkövetés

A túlélési ráta a pivotális vizsgálatban résztvevő 12 betegnél, valamint az integrált analízisbe bevont 18 betegnél is 100%-os volt, kb. 7 éves átlagos utánkövetési időtartam mellett. Ebben a pivotális populációban a beavatkozásmentes túlélési idő (definíciója: olyan túlélési idő, amelynek során nem volt szükség hosszú időtartamú (≥ 3 hónapos) újbóli PEG-ADA kezelésre vagy csontvelő transzplantációra) 92%-os volt (12 beteg közül 11) [az integrált populáció esetében 82% (17 beteg közül 14)]. Egy, a pilot vizsgálatban kezelt betegnél nem voltak adatok a PEG-ADA újbóli adásáról, ezért nem került az integrált populáció beavatkozásmentes túlélési adatai közé. Hosszú időtartamú (három hónapnál hosszabb, folyamatos) PEG-ADA kezelésben három beteg részesült, ezek közül kettőnél később identikus testvér őssejtátültetést végeztek, és egy beteg krónikus PEG-ADA kezelésben maradt. Egy másik betegnél autoimmun folyamat miatt átmenetileg kellett alkalmazni PEG-ADA-t (lásd 4.4 pont).

A pivotális vizsgálatban kezelt betegek körében a súlyos fertőzések rátája a teljes utánkövetési időszakban csökkent (2. táblázat).

2. táblázat: A súlyos fertőzések rátája személy-évenkénti expozícióra vonatkoztatva, éves lebontásban (pivotális vizsgálati populáció)*

Időtartam (év)	Kezelés előtt	Kezelés után								Összes
	n/a	0,33-1	>1-2	>2-3	>3-4	>4-5	>5-6	>6-7	>7-8	
Betegek száma	12	12	11	11	11	11	9	7	3	12
Súlyos fertőzések száma	29	6	3	0	2	0	1	0	0	12
Súlyos fertőzések rátája betegévenként	1,10	0,63	0,27	0,00	0,18	0,00	0,12	0,00	0,00	0,17

* Kizárva egy beteg (≥ 3 hónapos) PEG-ADA kezelés vagy hemopoetikus őssejt transzplantáció után gyűjtött adatait.

n/a – nem értelmezhető.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Strimvelis egy autológ sejterápia. A Strimvelis olyan jellegű készítmény, melynél a hagyományos farmakokinetikai, felszívódási, megoszlási, metabolizmusra vonatkozó és eliminációs vizsgálatok nem értelmezhetők.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Reproduktív és fejlődési vizsgálatokat nem végeztek.

Egy 4 hónapos biodisztribúciós vizsgálatot végeztek egereken. A CD34⁺ sejtek egészséges humán köldökzsinórvérből származtak, amelyet a Strimvelis előállításához használt vektorral transzdukáltak és intravénásan beadtak a buszulfánnal kondicionált egereknek. Az egerek többsége a vizsgálat végén a vérképző rendszer rekonstrukcióját mutatta. A vérképzésben szerepet nem játszó szervekben is kimutatták a humán sejtek és vektor szekvenciák alacsony szintjét, amely összhangban volt a transzdukált humán sejteket tartalmazó vér jelenlétével. Nem észleltek káros hatást a túlélésre, a hematológiai paraméterekre, illetve a fő szervek hisztopatológiájára, leszámítva a testtömeg-csökkenést és a here-, valamint petefészek-atrophiát, amely összhangban volt a buszulfán alkalmazásával.

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek, mert nem állt rendelkezésre megfelelő állatmodell a Strimvelis tumorigén potenciáljának értékelésére, a transzdukált sejtek egerekben történő tartós megtapadásra való képtelensége miatt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ezt a gyógyszert nem szabad keverni más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

6 óra

6.4 Különleges tárolási előírások

15-30°C között tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

50 ml-es etilén-vinilacetát (EVA) infúziós zsák luer spike csatlakozóval és luer lock védősapkával, többször használatos külső tartályban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Strimvelis-t közvetlenül abba az egészségügyi intézménybe szállítják, ahol az infúzió beadásra kerül. Az infúziós zsákot/zsákokat egy zárt külső tartályba helyezik. A zsákokat a külső tartályban kell tárolni mindaddig, amíg nem kerülnek felhasználásra.

A Strimvelis kizárólag autológ felhasználásra szolgál. Az infúzió beadása előtt ellenőrizni kell, hogy a beteg személyazonossága megfelel-e a Strimvelis infúziós zsák(ok)on és/vagy tartályon feltüntetett alapvető egyedi betegazonosító adatoknak.

Gyengéden rázogassa az infúziós zsákot, hogy újból diszpergálódjanak a sejtaggregátumok, majd a beadásnál használjon szűrővel ellátott transzfúziós szerelékkel a megmaradt sejtaggregátumok eltávolítására.

Ez a gyógyszer genetikailag módosított sejteket tartalmaz. Be kell tartani a helyi biológiai biztonságossági előírásokat (lásd 4.2 pont).

A Strimvelis-t nem vizsgálták fertőző ágensek jelenlétére. Ezért a Strimvelis-szel érintkező egészségügyi szakembereknek megfelelő elővigyázatossági intézkedéseket kell tenniük a fertőző ágensek potenciális transzmissziójának elkerülése érdekében.

Azok a munkafelületek és anyagok, amelyek érintkezésbe kerültek a Strimvelis-szel, megfelelő fertőtlenítőszerrel dekontaminálandók.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a biológiai biztonságosságra vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1097/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. március 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS
ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milan
Olaszország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milan
Olaszország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

Frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Strimvelis tagországokban történő forgalomba hozatalát megelőzően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell állapodnia az illetékes nemzeti hatóságokkal a szülőknek/gondozóknak illetve egészségügyi szakembereknek szóló oktatási anyagok tartalmáról és formátumáról, a korlátozott érvényű orvosi rendelvényre történő rendelkezés részleteiről és az ellenőrzött hozzáférés/termékkel vagy kezeléssel kapcsolatos beleegyező nyilatkozatról, beleértve a kommunikációs eszközöket, a disztribúció módozatait és a program minden egyéb aspektusát.

A Strimvelis-t csak speciális transzplantációs központokban, és az ADA-SCID betegek kezelésében és gondozásában, valamint az autológ CD34⁺ *ex vivo* génterápiás készítmények alkalmazásában jártas orvos fogja alkalmazni. A kezelés megkezdése előtt szükséges az aláírt beleegyező nyilatkozat megléte.

Az oktatási anyagoknak ki kell térniük a következő biztonságossági aggályokra/kulcsfontosságú elemekre: autoimmunitás, a génterápiára adott sikertelen válasz, az inzerációs onkogenezisnek tulajdonítható rosszindulatú kórképek.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedést:

Leírás	Lejárat napja
Beavatkozással nem járó, engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): A Strimvelis génterápiás kezelés hosszú távú biztonságossága és hatásossága kivizsgálásának céljából a forgalomba hozatali engedély jogosultja elvégez egy hosszú távú, prospektív, beavatkozással nem járó utánkövetéses vizsgálatot az adenzin-deaminázhiány okozta súlyos kombinált immundeficiencia szindrómás (ADA-SCID), Strimvelis-szel kezelt betegek nyilvántartása alapján, és benyújtja a vizsgálat adatait. A forgalomba hozatali engedély jogosultja figyelemmel kíséri az immunogenitás, az inzerációs mutagenézis, az onkogenezis valamint a hepatikus toxicitás kockázatát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja áttekinti az angioödéma, anaphylaxiás reakciók, szisztémás allergiás reakciók és súlyos bőrt érintő mellékhatások előfordulását az utánkövetési időszakban, különösen azoknál a betegeknél, akiknél nem volt megfelelő a terápiás válasz, és enzimpótló terápiában (ERT) vagy őssejt átültetésben (SCT) részesültek. A forgalomba hozatali engedély jogosultja úgyszintén értékeli a beavatkozás-mentes túlélési időket.	A forgalomba hozatali engedély jogosultja a tervek szerint a PSUR keretén belül rendszeresen beszámol a regiszter elemzésének előrehaladtáról, és időközi vizsgálati jelentéseket bocsát rendelkezésre 2 évente mindaddig, amíg a regiszter lezárásra nem kerül. A nyilvántartás adataiból 2 évente időközi jelentéseket kell benyújtani. A végső klinikai vizsgálati eredmény azután kerül benyújtásra, miután az ötvenedik betegnél megtörtént a 15 éves ellenőrző vizit: 2037. negyedik negyedév.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

KÜLSŐ TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

Strimvelis 1-10 millió sejt/ml diszperzió infúzióhoz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Autológ, CD34⁺-gyel dúsított sejtfrakció, amely humán ADA cDNS-szekvenciát kódoló retrovirális vektorral transzdukált CD34⁺ sejteket tartalmaz, 1-10 millió CD34⁺ sejt/ml koncentrációban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-kloridot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperzió infúzióhoz.

Az infúziós zsákok száma:

Összes sejtszám: x 10⁶

CD34⁺ sejt/kg: x 10⁶

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ felhasználásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

Exp: {NN HHH ÉÉ} {óó:pp}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

15-30°C között tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer genetikailag módosított sejteket tartalmaz.

A fel nem használt gyógyszer megsemmisítését a helyi biológiai biztonságossági előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1097/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Lot:

Patient ID {Betegazonosító}:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

INFÚZIÓS ZSÁK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Strimvelis 1-10 millió sejt/ml diszperzió infúzióhoz
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Exp: {NN HHH ÉÉ} {óó:pp}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot:
Patient ID {Betegazonosító}:
Bag No. {Zsákazonosító}

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Összes sejtszám: x 10⁶
CD34⁺ sejt/kg: x 10⁶

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag autológ felhasználásra.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg vagy a gondozója számára

Strimvelis 1-10 millió sejt/ml diszperzió infúzióhoz

Autológ, CD34⁺-gyel dúsított sejtfrakció, amely humán ADA cDNS-szekvenciát kódoló retrovirális vektorral transzdukált CD34⁺ sejteket tartalmaz

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt Önnél (vagy gyermekénél) elkezdik alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél (vagy gyermekénél) bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- A kezelőorvosa adni fog Önnek egy Beteg figyelmeztető kártyát. Olvassa el figyelmesen és kövesse az azon szereplő utasításokat.
- Minden esetben mutassa meg a Beteg figyelmeztető kártyát kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, amikor találkozik velük, vagy amikor kórházba megy.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Strimvelis és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Strimvelis Önnél (vagy gyermekénél) történő alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Strimvelis-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Strimvelis-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Strimvelis és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Strimvelis egy **génterápiának** nevezett gyógyszer.

A Strimvelis-t egy **ADA-SCID** (*adenozin-deaminázhiány okozta súlyos kombinált immundeficiencia*) nevű súlyos betegség kezelésére használják. Ebben a betegségben az immunrendszer nem képes megfelelő védelmet biztosítani a szervezet számára a fertőzések ellen. Az ADA-SCID-ben szenvedő betegek szervezete nem termel elegendő mennyiséget egy *adenozin-deamináz* (ADA) nevű enzimről, mert a termeléséért felelős gén hibás.

A Strimvelis-t olyan esetekben használják ADA-SCID kezelésére, amikor nincs olyan alkalmas családtag, aki a csontvelőjéből őssejteket adományozhatna transzplantáció céljából.

A Strimvelis-t minden beteg esetében egyénileg állítják elő, a beteg saját csontvelősejtjeinek felhasználásával. Hatását úgy fejt ki, hogy egy új gént ültetnek be a csontvelő őssejtjeibe, így azok képessé válnak ADA termelésére.

A Strimvelis-t cseppinfúzióban adják be egy vénába (*intravénásan*). A kezelés előtt és közben történekről további információk a „*Hogyan kell alkalmazni a Strimvelis-t*” című 3. pontban található.

2. Tudnivalók a Strimvelis Önnél (vagy gyermekénél) történő alkalmazása előtt

A Strimvelis egyes betegeknél nem alkalmazható

A Strimvelis nem alkalmazható, ha Ön (vagy gyermeke):

- **allergiás** a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármely összetevőjére.
- bizonyos típusú **rákbetegségben** szenved jelenleg vagy szenvedett korábban, amelyet *leukémiának* vagy *mielodiszpláziának* neveznek.
- pozitív teszteredménnyel rendelkezik **HIV-re vagy bizonyos egyéb fertőzésekre** (kezelőorvosa tájékoztatja Önt erről).
- már részesült **génterápiában**.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Strimvelis személyreszabottan, a beteg saját sejtjeiből készül. Soha nem szabad másnak átadni.

Egy új gén beépítése a DNS-be leukémiát okozhat. Más (nem az ADA-SCID) betegségek génterápiájával kapcsolatos klinikai vizsgálatok során egyes betegeknél kialakult leukémia vagy más vérképzőszervi rosszindulatú betegség. Ezt nem észlelték a Strimvelis-szel kezelt egyik betegnél sem, azonban a hosszú időtartamú utánkövetésre vonatkozóan kezelőorvosa azt a tanácsot kapta, hogy rendszeresen ellenőrizze Önnél (vagy gyermekénél) a leukémia bármely jelének megjelenését.

Miután Ön (vagy gyermeke) Strimvelis kezelésben részesült, Ön (vagy gyermeke) soha nem adhat vért, szervet vagy szöveteket a jövőben. Ennek az az oka, hogy a Strimvelis génterápiás készítmény.

Ha nem lehet végrehajtani a Strimvelis-kezelést

Egyes esetekben nem lehetséges tovább haladni a Strimvelis tervezett alkalmazásában. Ennek számos oka lehet, például:

- ha valamilyen probléma merült fel abban az időben, amikor a sejteket levették a gyógyszer előállításához,
- ha nem volt elegendő mennyiségű, megfelelő típusú sejt a gyógyszer előállításához,
- ha a gyógyszer szennyeződött az előállítása során,
- ha a gyógyszer késve érkezett meg abba a klinikába, ahol a kezelést végezték volna.

Ilyen esetekben a kezelőorvos abból a tartalék mintából ad tartalék össejteket Önnek (vagy gyermekének), amelyet a kezelés kezdete előtt gyűjtött be és tárolt el (lásd a „*Hogyan kell alkalmazni a Strimvelis-t*” című 3. pontot is).

Egyéb kezelésekre is szüksége lehet

A Strimvelis a felhasználás előtt több vizsgálaton megy át. Mivel az elkészítését követően hamar beadják, ezen vizsgálatok némelyikének végleges eredményei nem állnak rendelkezésre a beadás előtt. Ha a vizsgálatok bármit kimutatnak, amely hatással lenne Önre (vagy gyermekére), amennyiben szükséges, kezelőorvosa megfelelő kezelést fog alkalmazni.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A Strimvelis nem alkalmazható, ha Ön

terhes. Ha fennáll Önnél a teherbeesés lehetősége, fizikai védelmet nyújtó fogamzásgátló módszert (pl. gumióvszert) kell használni a kezelés alatt és azt követően is legalább 6 hónapig.

A Strimvelis nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kb. 3,5 mg nátriumot tartalmaz milliliterenként, amit figyelembe kell venni kontrollált nátrium diéta esetén.

3. Hogyan kell alkalmazni a Strimvelis-t?

A Strimvelis-t cseppinfúzióban adják be egy vénába (*intravénásan*). Csak erre specializált kórházban alkalmazható, és olyan kezelőorvos által, aki tapasztalattal rendelkezik az ADA-SCID betegek kezelésében és az ilyen típusú gyógyszerek alkalmazásában.

A Strimvelis csak akkor állítható elő, ha a kezelőorvos a beteg saját csontvelőjéből elegendő mennyiséget képes gyűjteni a megfelelő fajtájú sejtekből.

A Strimvelis előállításához a kezelőorvos vizsgálatokat fog végezni, hogy kizárja Önnél (vagy gyermekénél) bizonyos fertőző betegségek fennállását.

Két csontvelő össejtadagot vesznek le

A kezelőorvos két csontvelő össejtadagot vesz le a tervezett kezelés előtt:

- **tartalékadagot**, legalább 3 héttel a kezelés előtt. Ezt eltárolják, és akkor adják össejtpótlásként, ha a Strimvelis nem adható be, vagy nem hatásos (lásd a „*Ha nem lehet végrehajtani a Strimvelis alkalmazását*” részt a 2. pontban).
- **a kezelésre szolgáló adagot**, 4-5 nappal a kezelés előtt. Ezt a Strimvelis előállításához használják, amelynek során új gént illesztnek a sejtekbe.

A Strimvelis kezelés előtt és alatt

Mikor	Mi történik	Miért
Legalább 3 héttel a kezelés előtt	Tartalék össejt adag levétele	Tartalékként tárolják (<i>lásd fent</i>)
Kb. 4-5 nappal a kezelés előtt	Kezelésre szolgáló adag levétele	A Strimvelis előállításához (<i>lásd fent</i>)
3, illetve 2 nappal a kezelés előtt	Egy buszulfán nevű gyógyszer adása naponta négy alkalommal, két napon át (összesen 8 adag)	Felkészíteni a csontvelőt a Strimvelis alkalmazására
Kb. 15-30 perccel a kezelés előtt	Egy antihisztamin gyógyszert adhatnak be	Csökkenteni a valószínűségét annak, hogy Önnél nemkívánt reakciók lépjenek fel az infúzió miatt
A Strimvelis beadása...	cseppinfúzióban történik vénába. Ez kb. 20 percet vesz igénybe.	

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A *-gal jelzett mellékhatások esetlegesen a buszulfánnal állhatnak kapcsolatban.

Nagyon gyakori mellékhatások

Ezek **10 beteg közül több, mint 1 esetében** jelentkezhetnek:

- orrfolyás vagy orrdugulás (*allergiás rinitisz*),
- sípoló légzés, nehézlégzés (*asztma*),
- gyulladt, viszkető bőr (*atópiás dermatitisz, ekcéma*),
- emelkedett terthőmérséklet (láz),
- csökkent pajzsmirigyműködés (*hipotireózis*),
- magas vérnyomás (*hipertónia*)*,
- csökkent vörösvértest- vagy fehérvérsejtszám (*anémia, neutropénia*)*,
- emelkedett májenzimszintek*,
- pozitív vérvizsgálati eredmények *antinukleáris antitestre*.

Ha bármilyen kérdése van a tünetekről vagy a mellékhatásokról, illetve, ha a tünetek bármelyike megjelenik Önnél,

→ **Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.**

Gyakori mellékhatások

Ezek **10 beteg közül legfeljebb 1 esetében** jelentkezhetnek. Mindegyiküket az okozza, hogy a szervezet védekezőrendszere (immunrendszer) túlságosan aktívvá válik és megtámadja a test saját szöveteit.

- vörös vagy lila pontok a bőrön, vérzés a bőr alatt (*immun trombocitopéniás purpura*),
- gyulladt pajzsmirigy (*autoimmun tiroiditisz*),
- gyengeség és fájdalomérzet a lábfejekben és a kezekben (*Guillain-Barré szindróma*),
- májgyulladás (*autoimmun hepatitisz*),
- csökkent vérsejtszám (*autoimmun hemolitikus anémia, autoimmun aplasztikus anémia*),
- pozitív vérvizsgálati eredmények *antineutrofil citoplazmás antitestre és simaizom antitestre*.

Ha bármilyen kérdése van a tünetekről vagy a mellékhatásokról, illetve, ha a tünetek bármelyike megjelenik Önnél,

→ **Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.**

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat

ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Strimvelis-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartály és az infúziós zsák címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

15-30°C között tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Mivel ezt a gyógyszert képzett orvos fogja beadni Önnek, ők a felelősek a gyógyszer szabályos megsemmisítéséért. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Strimvelis?

- A készítmény hatóanyaga autológ (a beteg saját sejtjei), CD34⁺ dúsított sejtfrakció, amely humán ADA cDNS szekvenciát kódoló retrovirális vektorral transzdukált CD34⁺ sejteket tartalmaz. Koncentrációja 1-10 millió CD34⁺ sejt/ml.
- Egyéb összetevő: nátrium-klorid (lásd 2. pont, „A Strimvelis nátriumot tartalmaz”).

Milyen a Strimvelis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Strimvelis opálos vagy tiszta, színtelen vagy rózsaszínű sejt-diszperzió infúzióhoz, amely egy vagy több infúziós zsákban kerül forgalomba. Az infúziós zsákok zárt tartályban találhatóak.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milánó
Olaszország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Strimvelis-t közvetlenül abba az egészségügyi intézménybe szállítják, ahol az infúzió beadásra kerül. Az infúziós zsákot/zsákokat egy zárt külső tartályba helyezik. A zsákokat a külső tartályban kell tárolni mindaddig, amíg nem kerülnek felhasználásra.

A Strimvelis kizárólag autológ felhasználásra szolgál. Az infúzió beadása előtt ellenőrizni kell, hogy a beteg személyazonossága megfelel-e a Strimvelis infúziós zsák(ok)on és/vagy tartályon feltüntetett alapvető egyedi betegazonosító adatoknak.

Gyengéden rázogassa az infúziós zsákot, hogy újból diszpergálódjanak a sejtaggregátumokat, majd a beadásnál használjon szűrővel ellátott transzfúziós szerelvényt a megmaradt sejtaggregátumok eltávolítására.

A beadást követően 50 ml fiziológiás sóoldatot tartalmazó fecskendőt kell használni az infúziós zsák átöblítésére.

Ez a gyógyszer genetikailag módosított sejteket tartalmaz. Be kell tartani a helyi biológiai biztonságossági irányelveket.

A Strimvelis-t nem vizsgálták fertőző ágensek jelenlétére. Ezért a Strimvelis-szel érintkező egészségügyi szakembereknek megfelelő elővigyázatossági intézkedéseket kell tenniük a fertőző ágensek potenciális transzmissziójának elkerülése érdekében.

Azok a munkafelületek és anyagok, amelyek érintkezésbe kerültek a Strimvelis-szel, megfelelő fertőtlenítőszerrel dekontaminálandók.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a biológiai biztonságosságra vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.