

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Strimvelis 1-10 milioni di cellule/ml dispersione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34⁺ contenente cellule CD34⁺ trasdotte con un vettore retrovirale contenente la sequenza di cDNA da cellule ematopoietiche staminali/progenitrici umane (CD34⁺) che codifica per l'adenosina deaminasi (ADA) umana.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Il prodotto finito è composto da una o più sacche di etilene vinil acetato (EVA) contenenti una frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34⁺ che contiene cellule CD34⁺ trasdotte con un vettore retrovirale contenente la sequenza di cDNA che codifica per l'ADA umana.

Le informazioni riguardanti la quantità di cellule CD34⁺/kg e le cellule totali nel prodotto sono riportate nelle etichette di ciascun lotto. La concentrazione è di 1-10 milioni di cellule CD34⁺/ml.

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,15 mmol di sodio per ml (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per infusione

Dispersione di cellule da torbida a limpida, da incolore a rosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Strimvelis è indicato per il trattamento di pazienti con immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID), per i quali non sia disponibile un idoneo donatore consanguineo di cellule staminali HLA (antigene leucocitario umano)-compatibili (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Strimvelis deve essere somministrato in un centro trapianti specializzato, da un medico con precedente esperienza nel trattamento e nella gestione di pazienti con ADA-SCID e nell'uso di prodotti di terapia genica *ex vivo* a base di cellule CD34⁺ autologhe. Strimvelis deve essere somministrato solo dopo aver consultato il paziente e/o la famiglia. Per i pazienti sono previsti l'iscrizione in un registro post-trattamento e un follow-up a lungo termine.

È necessario un back-up di cellule staminali CD34⁺ contenente almeno 1 milione di cellule CD34⁺ per kg. Questo deve essere prelevato dal paziente almeno 3 settimane prima del trattamento con Strimvelis. Il back-up di cellule staminali è prelevato per essere usato come trattamento di salvataggio nel caso ci dovesse essere un fallimento durante la produzione, un fallimento del trapianto o una aplasia del midollo osseo prolungata dopo il trattamento con Strimvelis.

Il paziente deve essere in grado di donare cellule CD34⁺ sufficienti ad ottenere un minimo di 4 milioni/kg di cellule CD34⁺ purificate, necessarie per la produzione di Strimvelis.

Strimvelis è solo per uso autologo (vedere paragrafo 4.4).

Prima dell'infusione, deve essere confermato che l'identità del paziente corrisponda al numero identificativo univoco del paziente sulla(e) sacca(sacche) infusione(i) e/o sul contenitore di Strimvelis (vedere paragrafi 4.4 e 6.6).

Condizionamento pre-trattamento

Si raccomanda la somministrazione endovenosa di busulfano 0,5 mg/kg ogni 6 ore per due giorni consecutivi a partire da tre giorni prima della somministrazione di Strimvelis. La dose totale di busulfano è 4 mg/kg, suddivisa in 8 dosi da 0,5 mg/kg. I livelli plasmatici di busulfano devono essere misurati dopo la prima dose di ciascun giorno per mezzo di campionamenti seriali di sangue impiegando un metodo appropriato. Se la AUC del busulfano supera i 4000 nanogrammi/ml*ora (974 µmol/L*minuto), la dose deve essere adeguatamente ridotta sulla base dell'AUC.

Premedicazione

Si raccomanda la somministrazione endovenosa di antistaminici 15-30 minuti prima dell'infusione di Strimvelis.

Posologia

L'intervallo di dose raccomandato di Strimvelis è tra 2 e 20 milioni di cellule CD34⁺/kg.

Se il prodotto contiene meno di 2 milioni/kg di cellule CD34⁺, il medico deve decidere se procedere con la somministrazione, in base ad una valutazione beneficio/rischio individuale. Il fallimento del trattamento è stato osservato in un paziente trattato negli studi clinici con <2 milioni/kg di cellule CD34⁺.

Strimvelis deve essere somministrato una sola volta.

Popolazioni speciali

Anziani

Strimvelis non è destinato per l'uso in pazienti con età > 65 anni e non è stato studiato in questo gruppo di età.

Compromissione renale

Strimvelis non è stato studiato in pazienti con compromissione renale. Non dovrebbe essere richiesto alcun aggiustamento della dose.

Compromissione epatica

Strimvelis non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica. Non dovrebbe essere richiesto alcun aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Strimvelis in bambini di età inferiore a 6 mesi o superiore a 6 anni e 1 mese non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4). Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Strimvelis è per infusione endovenosa.

Deve essere usato un set trasfusionale con filtro. Per prevenire la rimozione accidentale di cellule dal prodotto, devono essere usati solo filtri destinati all'uso con set trasfusionali.

La velocità di infusione non deve superare 5 ml/kg/ora. Il tempo di somministrazione è approssimativamente di 20 minuti (vedere paragrafo 6.6). Dopo la somministrazione, deve essere usata una siringa da 50 ml riempita di soluzione salina per risciacquare la sacca.

Precauzioni da prendere prima della manipolazione o somministrazione del prodotto

Questo medicinale contiene cellule geneticamente modificate. Devono essere seguite le linee guida locali di biosicurezza applicabili per tali prodotti (vedere paragrafo 6.6).

Strimvelis non è sottoposto a controlli per agenti infettivi trasmissibili. Gli operatori sanitari che manipolano Strimvelis devono pertanto prendere le opportune precauzioni per evitare la trasmissione potenziale di malattie infettive.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al prodotto o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Anamnesi attuale o precedente di leucemia o mielodisplasia.

Test positivo al virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o presenza di qualsiasi altro agente infettivo trasmissibile elencato nella Direttiva europea in vigore riguardante le cellule e i tessuti umani, prima del prelievo di midollo osseo.

Anamnesi di terapia genica precedente.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Strimvelis è solo per uso autologo e non deve mai essere somministrato a un paziente diverso dal donatore originale di cellule CD34⁺.

In alcuni casi il paziente può non essere in grado di ricevere Strimvelis a causa di problemi di produzione. Dopo esserne stato informato, il medico può aver bisogno di modificare conseguentemente il programma di trattamento del paziente (cioè cessare il condizionamento con busulfano e/o somministrare il trattamento con le cellule staminali di back-up, se opportuno).

I risultati dei controlli di qualità di fase due saranno disponibili solo dopo che il prodotto è stato infuso. Se vengono identificati problemi di qualità clinicamente rilevanti dopo l'infusione di Strimvelis, come ad esempio risultati fuori specifica, il medico ne verrà informato. Il medico deve monitorare e/o trattare il paziente come appropriato.

Strimvelis deve essere usato con cautela nei pazienti di età superiore a 6 anni e 1 mese e di età inferiore ai 6 mesi in quanto in queste fasce di età non vi sono dati provenienti da studi clinici. Tipicamente i pazienti di età maggiore sono meno in grado di donare cellule CD34⁺ in numero elevato e questo può significare che i pazienti di età maggiore non possono essere trattati. Il buon esito della generazione di cellule T dopo il trattamento con Strimvelis è anche verosimilmente influenzato dalla funzione timica residua che può essere compromessa nei bambini più grandi di età. L'uso di Strimvelis in pazienti di età superiore a quelli precedentemente studiati deve essere attentamente valutato e riservato solo ai casi in cui siano state esaurite tutte le altre opzioni ragionevoli di trattamento.

Pazienti che in precedenza sono risultati positivi al test per l'epatite C possono essere trattati con Strimvelis a condizione che dimostrino assenza di infezione in corso attraverso un test dell'acido nucleico con limite di quantificazione di ≤ 15 unità internazionali/ml. Sono richiesti risultati negativi ad almeno 3 tests consecutivi effettuati in un periodo di almeno 4 settimane, dopo la conclusione del trattamento per l'epatite C, con il test finale eseguito non più di 3 giorni prima del prelievo di cellule.

Strimvelis deve essere usato con cautela nei pazienti con ipersensibilità agli aminoglicosidici o all'albumina sierica bovina.

Non sono stati riportati casi di leucemia o mielodisplasia a seguito del trattamento con Strimvelis. Tuttavia, in studi simili di terapia genica per la sindrome di Wiskott Aldrich, X-SCID e malattia granulomatosa cronica sono documentate inserzioni del vettore in regioni cromosomiche precedentemente associate a leucemia. Siti di inserzione retrovirale (RIS) sono stati individuati in prossimità o all'interno di CCND2 e LMO2 e vi è il rischio potenziale di trasformazione leucemica a seguito del trattamento con Strimvelis. Si raccomanda che i pazienti siano monitorati sul lungo termine con almeno visite annuali per i primi undici anni e successivamente a 13 e 15 anni post-trattamento con Strimvelis, includendo un esame emocromocitometrico completo con formula leucocitaria, esami biochimici e tireotropina.

Gli effetti di lungo termine e la persistenza della risposta a Strimvelis sull'ADA-SCID non sono noti (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti devono essere monitorati attentamente rispetto all'insorgenza di infezioni gravi ed opportunistiche, parametri di ricostituzione immunitaria e necessità di terapia sostitutiva con immunoglobuline per via endovenosa (IVIG); nel caso di mancata risposta, si raccomanda di introdurre altri trattamenti dell'ADA-SCID sotto la supervisione di un medico.

Ci sono stati casi in cui il trattamento con Strimvelis non ha avuto successo. Alcuni pazienti hanno dovuto riprendere la terapia enzimatica sostitutiva a lungo termine e/o ricevere un trapianto di cellule staminali (vedere paragrafo 5.1).

Le manifestazioni di ADA-SCID non immunologiche possono non rispondere a Strimvelis.

Non sono stati condotti test di immunogenicità con Strimvelis.

I pazienti possono sviluppare autoimmunità. Il 67% (12 su 18) dei pazienti trattati con Strimvelis hanno avuto anticorpi autoimmuni o altre manifestazioni (ad esempio trombocitopenia autoimmune, anemia aplastica autoimmune, epatite autoimmune e sindrome di Guillain-Barré) (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti trattati con Strimvelis non devono mai donare sangue, organi, tessuti e cellule per trapianto in futuro. Questa informazione è riportata nella scheda di allerta per il paziente.

La conta dei linfociti T (CD3+) e delle cellule NK (CD56+) è migliorata dopo trattamento con Strimvelis. I valori mediani a 3 anni dopo la terapia genica erano inferiori all'intervallo normale. Si raccomanda un follow-up continuo. Sono stati segnalati casi di papilloma cutaneo, di elettroforesi anomala delle proteine sieriche e, un caso per ognuno, di lipofibroma, massa polmonare e diminuzione del repertorio V beta di cellule T. Non sono state stabilite evidenze di causalità con il prodotto.

Sono state riportate reazioni avverse legate all'uso di cateteri venosi centrali (CVC) (es. infezioni gravi da CVC e trombosi nel dispositivo). I pazienti devono essere tenuti sotto stretto controllo per potenziali eventi correlati al catetere.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 0,15 mmol di sodio per ml. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Non ci si attende che Strimvelis interagisca con la famiglia di enzimi epatici del citocromo P-450 o trasportatori di farmaci.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Poiché Strimvelis sarà somministrato dopo condizionamento con busulfano, le pazienti in età fertile devono usare metodi contraccettivi di barriera affidabili durante la somministrazione di Strimvelis e per almeno i 6 mesi successivi.

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici di esposizione in gravidanza.

Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva e di sviluppo.

Strimvelis non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se Strimvelis sia escreto nel latte materno. L'effetto della somministrazione di Strimvelis alle madri su bambini allattati con latte materno non è stato studiato.

Strimvelis non deve essere somministrato a donne che stanno allattando con latte materno.

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di Strimvelis sulla fertilità umana. Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati valutati in studi negli animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Strimvelis non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Strimvelis è stata valutata in 18 soggetti, con una durata mediana di follow-up di 7 anni. Data la ridotta popolazione di pazienti e dimensione delle coorti, le reazioni avverse della tabella non forniscono una visione completa della natura e della frequenza di questi eventi. Reazioni avverse gravi includono autoimmunità (ad esempio anemia emolitica autoimmune, anemia aplastica autoimmune, epatite autoimmune, trombocitopenia autoimmune e sindrome di Guillain-Barré). La reazione avversa riportata più frequentemente è stata la piressia.

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e classe di frequenza, secondo MedDRA. Le categorie di frequenza usate sono:

Molto comune $\geq 1/10$

Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Sistema organo classe	Molto comune	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia ^a Neutropenia ^a	Anemia emolitica autoimmune, anemia aplastica autoimmune, trombocitopenia autoimmune
Patologie endocrine	Ipotiroidismo	Tiroidite autoimmune
Patologie del sistema nervoso		Sindrome di Guillain-Barré
Patologie vascolari	Iperensione ^a	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Asma, rinite allergica	
Patologie epatobiliari		Epatite autoimmune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dermatite atopica, eczema	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	
Esami diagnostici	Aumento degli enzimi epatici ^a , positività agli anticorpi antinucleo (ANA)	Positività agli anticorpi anticitoplasma dei neutrofili, positività agli anticorpi anti-muscolo liscio

^aReazioni avverse considerate potenzialmente correlate al condizionamento con busulfano

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Ricostituzione immunitaria

Tutte le reazioni avverse identificate nella tabella (a parte quelle potenzialmente correlate al busulfano) sono considerate correlate alla ricostituzione immunitaria a causa della loro natura e tempistica. Queste reazioni avverse autoimmuni sono state segnalate nei soggetti dopo terapia genica. La maggioranza sono state segnalate nel periodo di follow-up da 3 mesi a 3 anni e si sono risolte, ad eccezione dell'ipotiroidismo e della positività al test ANA. Inoltre, le reazioni avverse correlate ad allergia dell'elenco sono state segnalate prevalentemente nel periodo di follow-up da 3 mesi a 3 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati da studi clinici relativamente al sovradosaggio di Strimvelis.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunostimolanti, altri immunostimolanti, codice ATC: non ancora assegnato

Meccanismo d'azione

Dopo infusione, le cellule CD34⁺ attecchiscono nel midollo osseo dove ripopolano il sistema ematopoietico con una porzione di cellule che esprimono livelli farmacologicamente attivi di enzima ADA.

In seguito ad attecchimento nel paziente, si prevede che gli effetti del prodotto perdurino per tutta la vita.

Effetti farmacodinamici

Le percentuali mediane di cellule geneticamente modificate nel sangue periferico a un anno e 3 anni dopo trattamento sono state del 28% (intervallo 6%-92%) e 30% (intervallo 8%-101%) di CD19⁺ e del 73% (intervallo 20%-100%) e 67% (intervallo 39%-82%) di cellule CD3⁺, rispettivamente.

La presenza del transgene porta ad un aumento dell'espressione di ADA. Un anno dopo il trattamento, l'attività ADA mediana (adenosina deaminasi nelle cellule mononucleate) nei linfociti del sangue periferico era di 181,2 (intervallo 42,1-1678,2) nmol/ora/mg proteina, confrontato con un (intervallo) basale mediano di 80,6 (30,5-92,3) nmol/ora/mg proteina. L'aumento dell'attività ADA si è mantenuto durante il periodo di follow up di 3 anni.

Efficacia e sicurezza clinica

Un totale di 18 pazienti con ADA-SCID sono stati trattati con Strimvelis nell'ambito di uno studio clinico *pivotal* in aperto (AD1115611; N=12), di due studi pilota iniziali in aperto (AD1117054/AD1117056; N=3), e di un programma di uso compassionevole (AD1117064; N=3). Gli studi hanno valutato l'uso di Strimvelis con un intervallo di 0,9 milioni – 18,2 milioni di cellule CD34⁺/kg. Tutti i pazienti hanno ricevuto un condizionamento con busulfano prima della terapia genica, nella maggior parte dei casi ricevendo una dose endovenosa totale di 4 mg/kg nel corso di 2 giorni consecutivi prima dell'infusione di CD34⁺. Quattro soggetti avevano precedentemente ricevuto senza successo un trapianto di cellule staminali da donatore aploidentico e 15 soggetti su 18 avevano precedentemente ricevuto terapia enzimatica sostitutiva con adenosina deaminasi bovina modificata con polietilenglicole (PEG-ADA). I pazienti che avevano precedentemente ricevuto PEG-ADA hanno sospeso tale trattamento da 10 a 22 giorni prima della terapia con Strimvelis. L'età mediana dei pazienti coinvolti nel programma clinico era di 1,7 anni (intervallo da 0,5 a 6,1) e il 61% erano maschi. L'83% erano bianchi (56% di origine caucasica/europea e 28% di origine araba/nord africana), l'11% afro-americani/africani e il 6% asiatici.

Pazienti trattati nell'ambito dello studio pivotal

L'efficacia di Strimvelis è stata valutata in uno studio prospettico in aperto di 3 anni, in bambini che non avevano un/a fratello/sorella donatore/donatrice HLA-compatibile di cellule staminali e che non rispondevano adeguatamente al trattamento con PEG-ADA, erano intolleranti o non vi avevano accesso.

I risultati a 3 anni per i pazienti trattati nello studio *pivotal* sono presentati in tabella 1. Il trattamento con Strimvelis ha avuto come esito un tasso di sopravvivenza del 100% a 3 anni post-terapia, una riduzione nel tasso di infezioni gravi, un aumento di linfociti T (CD3⁺) e livelli venosi post-basali di nucleotide deossadenosina eritrocitario (RBC dAXP) inferiore ai livelli patologici (>100 nmol/ml) in tutti i pazienti.

Tabella 1. Risultati a 3 anni per la popolazione ITT (Intention-To-Treat) nello studio *pivotal**

Obiettivo	Basale/pre-trattamento^a	Anno 3/3 anni post-trattamento^b
Sopravvivenza n %	Non pertinente	12 100%
Infezioni gravi n Tasso di infezioni gravi per anno-persona di osservazione (intervallo di confidenza 95%)	12 1,10 (0,74-1,58)	12 0,429 ^c (0,24-0,72)
Linfociti T (x10 ⁶ /l) n mediana (intervallo)	11 88,0 (19-2718)	11 828,0 (309-2458)
% soggetti con RBC dAXP venoso <100 nmol/ml dopo Strimvelis ^d n %	Non pertinente ^e	11 100%

*Includendo i dati di un paziente raccolti dopo l'intervento con PEG-ADA (≥ 3 mesi di trattamento) o trapianto di cellule staminali ematopoietiche

^a Basato sull'intero periodo di pre-trattamento per infezioni gravi (raccolto retrospettivamente), con dati dei linfociti T raccolti alla visita al basale. Per il paziente 10 non è disponibile il valore di base per i linfociti T.

^b Basato sul periodo post-trattamento di 3 anni per sopravvivenza e infezioni gravi con dati dei linfociti T e dAXP raccolti alla visita a 3 anni. Il paziente 8 si è ritirato dallo studio prima della visita a 3 anni, pertanto non sono disponibili dati per linfociti T e DAXP

^c Le infezioni gravi sono quelle che richiedono l'ospedalizzazione o un suo prolungamento. Il periodo di ospedalizzazione di 3 mesi immediatamente successivo alla terapia genica è stato escluso dal calcolo

^d dAXP=dAMP+dADP+dATP. I risultati dAXP sono basati sull'analisi della risposta della percentuale dei pazienti che rientravano dopo terapia genica nella definizione di detossificazione metabolica adeguata, pertanto il valore al basale non è pertinente.

^e Al basale, 9 pazienti su 11 (82%) avevano dAXP <100 nmol/ml. Tutti questi pazienti avevano in precedenza assunto PEG-ADA.

Fuzionalità delle cellule T: nei pazienti trattati nello studio *pivotal*, è stata dimostrata proliferazione delle cellule T in risposta a stimolazione con anticorpi anti-CD3 (mediana 62629 cpm, intervallo da 4531 a 252173) e fitoemoagglutinina (mediana 140642 cpm, intervallo da 11119 a 505607) ad 1 anno dalla terapia genica e queste risposte sono risultate mantenute all'Anno 3. Ulteriore prova a supporto dello sviluppo di cellule T funzionali è data da livelli di TREC (*T cell receptor excision circles*) nei linfociti del sangue periferico aumentati al di sopra del basale (mediana 141, intervallo da 56 a 1542 copie/100ng DNA) all'Anno 1 e mantenuti all'Anno 3 post-trattamento e dalla presenza in tutti i soggetti di catene V-beta policlonali ad uno o più *timepoints* successivamente alla terapia genica.

Fuzionalità delle cellule B: Tutti e 12 i soggetti trattati nello studio *pivotal* stavano ricevendo terapia IVIG al momento dello screening e 7 soggetti (58%) hanno interrotto l'uso di IVIG durante il follow-up 0-3 anni dopo terapia genica.

Follow-up a lungo termine

Un tasso di sopravvivenza del 100% è stato osservato per tutti e 12 i soggetti trattati nello studio *pivotal* e anche per i 18 soggetti nell'analisi integrata, con una durata mediana di follow up di circa 7 anni. La sopravvivenza libera da intervento in questa popolazione *pivotal* (definita come sopravvivenza senza

necessità di una reintroduzione a lungo termine (≥ 3 mesi) di PEG-ADA, o di trapianto di cellule staminali) è stata del 92% (11/12 soggetti) (82% (14/17 soggetti) per la popolazione sottoposta ad analisi integrata). Un soggetto trattato nello studio pilota non aveva dati sulla reintroduzione di PEG-ADA, pertanto è stato escluso dall'analisi della sopravvivenza libera da intervento nella popolazione sottoposta ad analisi integrata. Il trattamento a lungo termine con PEG-ADA (superiore a 3 mesi di durata continuativa) è stato somministrato a tre soggetti; due di questi soggetti hanno successivamente ricevuto un trapianto di cellule staminali da fratello/sorella compatibile e un soggetto è rimasto in trattamento cronico con PEG-ADA. Un altro soggetto ha avuto necessità di somministrazione temporanea di PEG-ADA a causa di un evento autoimmune (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti trattati nello studio *pivotal*, il tasso di infezioni gravi è diminuito nel corso del periodo di follow-up (Tabella 2).

Tabella 2. Tasso di infezioni gravi per anno-persona di esposizione (popolazione *pivotal*)*

Tempo (anni)	Pre-trattamento	Post-trattamento								Totale
		>0-1	>1-2	>2-3	>3-4	>4-5	>5-6	>6-7	>7-8	
N. di soggetti	12	12	11	11	11	11	9	7	3	12
N. di infezioni gravi	29	6	3	0	2	0	1	0	0	12
Tasso di infezioni gravi per anno-persona	1,10	0,63	0,27	0,00	0,18	0,00	0,12	0,00	0,00	0,17

* Escludendo i dati di un paziente raccolti dopo l'intervento con PEG-ADA (≥ 3 mesi di trattamento) o trapianto di cellule staminali ematopoietiche. n/a: non applicabile

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Strimvelis è una terapia cellulare autologa. La natura di Strimvelis è tale per cui studi convenzionali di farmacocinetica, assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione non sono pertinenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi riproductivi e di sviluppo.

Uno studio di biodistribuzione di 4 mesi è stato effettuato nei topi. Cellule CD34⁺ derivanti da sangue di cordone ombelicale umano sano, trasdotte con il vettore usato per la produzione di Strimvelis, sono state somministrate per via endovenosa a topi condizionati con busulfano. La maggioranza dei topi ha mostrato ricostituzione del sistema ematopoietico entro la fine dello studio. Bassi livelli di cellule umane e di sequenze del vettore sono stati riscontrati anche in organi non ematopoietici, coerentemente con la presenza di sangue contenente le cellule umane trasdotte. Non vi sono stati effetti avversi sulla sopravvivenza, sui parametri ematologici o sulla istopatologia degli organi maggiori, eccetto per perdita di peso corporeo e atrofia di testicoli e ovaie, coerentemente con la somministrazione di busulfano.

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi in quanto non era disponibile nessun modello animale adeguato a valutare il potenziale tumorigenico di Strimvelis a causa dell'incapacità di raggiungere nei topi un attecchimento delle cellule trasdotte a lungo termine.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

6 ore

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a 15-30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sacche infusionali di etilene vinil acetato (EVA) da 50 ml, con beccuccio luer di connessione chiuso con capsula di chiusura luer lock, confezionato in un contenitore esterno riutilizzabile.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Strimvelis è trasportato direttamente presso la struttura sanitaria dove verrà somministrata l'infusione. La/e sacca/sacche di infusione è/sono poste all'interno di un contenitore esterno chiuso. Le sacche devono essere conservate nel contenitore esterno fino al momento dell'utilizzo.

Strimvelis è solo per uso autologo. L'identità del paziente deve corrispondere al numero identificativo univoco del paziente sul contenitore primario e/o secondario prima dell'infusione.

Agitare delicatamente la sacca infusionale per ridisperdere eventuali aggregati cellulari, somministrare usando un set di somministrazione trasfusionale con filtro per rimuovere eventuali aggregati cellulari residui.

Questo prodotto medicinale contiene cellule geneticamente modificate. Devono essere seguite le linee guida locali di biosicurezza applicabili (vedere paragrafo 4.2).

Strimvelis non è sottoposto a controlli per agenti infettivi trasmissibili. Gli operatori sanitari che manipolano Strimvelis devono pertanto prendere le opportune precauzioni per evitare la trasmissione potenziale di malattie infettive.

Le superfici di lavoro e i materiali che sono stati potenzialmente in contatto con Strimvelis devono essere decontaminati con appropriati disinfettanti.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle normative locali vigenti di biosicurezza.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1097/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 maggio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
 PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE
 ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

MolMed SpA
Via Olgettina, 58
20132 Milano
Italia

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

MolMed SpA
Via Olgettina, 58
20132 Milano
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Strimvelis in ciascun Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (titolare AIC) deve concordare il contenuto e il formato dei materiali educazionali per i

genitori/tutori e gli operatori sanitari, le informazioni sulla prescrizione limitativa e il modulo di accesso controllato/consenso informato, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma, con l'Autorità Nazionale Competente.

Strimvelis sarà somministrato in un centro trapianti specializzato e da medici con precedente esperienza nel trattamento e gestione di pazienti con ADA-SCID e l'uso di prodotti di terapia genica *ex vivo* di cellule autologhe CD34+. Il modulo di consenso informato deve essere completato prima dell'inizio del trattamento.

I materiali educazionali devono trattare i seguenti aspetti di sicurezza/elementi chiave: autoimmunità, risposta fallimentare alla terapia genica e tumori maligni dovuti ad oncogenesi inserzionale (es. leucemia, mielodisplasia).

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, la seguente attività:

Descrizione	Termine
<p>Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS): al fine di investigare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine della terapia genica con Strimvelis, il titolare AIC deve condurre e presentare i risultati di uno studio di follow-up, non-interventistico, prospettico, a lungo termine, impiegando dati tratti da un registro di pazienti con immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID) trattati con Strimvelis. Il titolare AIC effettuerà un follow-up sul rischio di immunogenicità, mutagenesi inserzionale e oncogenesi nonché di tossicità epatica. Il titolare AIC esaminerà il verificarsi di angioedema, reazioni anafilattiche, eventi allergici sistemici e reazioni avverse cutanee gravi nel corso del periodo di follow-up, in particolare in quei pazienti che hanno avuto una risposta fallimentare e ricevuto ERT (<i>Enzyme Replacement Therapy</i>) o SCT (<i>Stem Cell Transplantation</i>). Il titolare AIC valuterà anche la sopravvivenza libera da intervento.</p>	<p>Il titolare AIC deve pianificare l'inclusione di rapporti regolari sull'avanzamento del registro nello PSUR e fornire rapporti intermedi dello studio ogni 2 anni fino alla conclusione del registro. I rapporti intermedi del registro devono essere presentati ogni 2 anni. Il rapporto finale dello studio clinico deve essere presentato dopo la visita di follow up a 15 anni del 50^{mo} paziente; 4Q 2037.</p>

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

CONTENITORE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Strimvelis 1-10 milioni di cellule per ml dispersione per infusione

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34⁺ contenente cellule CD34⁺ trasdotte con un vettore retrovirale contenente la sequenza di cDNA che codifica per l'ADA umana con concentrazione di 1-10 milioni/ml di cellule CD34⁺.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche sodio cloruro.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione.

N. di sacche di infusione:

Numero totale di cellule: x10⁶

Cellule CD34⁺/kg: x10⁶

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso endovenoso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per uso autologo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.: {GG MMM AA} {hh:mm}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a 15-30°C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule geneticamente modificate.
Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alle linee guida locali di biosicurezza.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1097/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto
ID paziente:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO – CODICE A BARRE 2D

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO – DATI LEGGIBILI DALL'UOMO

Non pertinente.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

SACCA INFUSIONALE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Strimvelis 1-10 milioni di cellule per ml dispersione per infusione

Per uso endovenoso.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

3. DATA DI SCADENZA

Scad.: {GG MMM AA} {hh:mm}

4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto:

ID paziente:

Sacca n.:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Numero totale di cellule: $x10^6$

Cellule CD34⁺/kg: $x10^6$

6. ALTRO

Solo per uso autologo.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente o l'utilizzatore

Strimvelis 1-10 milioni di cellule/ml dispersione per infusione

Frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34⁺ contenente cellule CD34⁺ geneticamente modificate con un vettore retrovirale contenente la sequenza di cDNA che codifica per l'adenosina deaminasi (ADA) umana

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio illustrativo prima che questo medicinale le sia somministrato (o a suo/a figlio/a) perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio illustrativo. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se desidera maggiori informazioni o consigli, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati, tra cui effetti non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Il medico le consegnerà una scheda di allerta per il paziente. La legga con attenzione e segua le istruzioni.
- Mostri sempre la scheda di allerta per il paziente al medico o all'infermiere quando li vede o se va in ospedale.

Contenuto di questo foglio illustrativo:

1. Cos'è Strimvelis e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che Strimvelis le venga somministrato (o a suo/a figlio/a)
3. Come viene somministrato Strimvelis
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Strimvelis
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Strimvelis e a cosa serve

Strimvelis è un tipo di medicinale chiamato **terapia genica**.

Strimvelis è utilizzato per trattare una grave condizione chiamata **ADA-SCID** (*immunodeficienza grave combinata da deficit di adenosina deaminasi*). Con questa condizione il sistema immunitario non funziona adeguatamente per difendere il corpo dalle infezioni. Le persone con ADA-SCID non riescono a produrre sufficientemente un enzima chiamato *Adenosina Deaminasi* (ADA) perché il gene per produrlo è difettoso.

Strimvelis è usato per trattare l'ADA-SCID quando non vi è idonea compatibilità di un membro della famiglia a donare cellule staminali del proprio midollo osseo per un trapianto.

Strimvelis è prodotto specificamente per ogni paziente, usando le cellule del midollo osseo del paziente stesso. Funziona inserendo un nuovo gene nelle cellule staminali del midollo osseo in modo che possano produrre ADA.

Strimvelis è somministrato per mezzo di una flebo (*infusione*) in una vena (*per via endovenosa*). Per maggiori informazioni su cosa accade prima e durante il trattamento, vedere paragrafo 3, *Come viene somministrato Strimvelis*.

2. Cosa deve sapere prima che Strimvelis le venga somministrato (o a suo/a figlio/a)

Strimvelis non è idoneo per alcune persone

Strimvelis non deve essere somministrato se lei (o suo/a figlio/a):

- è **allergico** ad uno qualsiasi dei componenti di questo medicinale (*elencati al paragrafo 6*).
- ha o ha avuto un tipo di **tumore** chiamato *leucemia* o *mielodisplasia*
- è risultato positivo al test per **HIV o alcune altre infezioni** (il medico la consiglierà al riguardo)
- è già stato trattato con **terapia genica**

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima che questo medicinale le venga somministrato (o a suo/a figlio/a).

Strimvelis è preparato specificamente dalle cellule del paziente stesso. Non deve mai essere dato a nessun altro.

L'inserzione di un nuovo gene all'interno del DNA può causare leucemia. Negli studi clinici di terapia genica per altre malattie (non per ADA-SCID), alcuni pazienti hanno sviluppato leucemia o altri tumori del sistema sanguigno. Questo non è stato osservato in nessun paziente trattato con Strimvelis; tuttavia, il medico è stato avvertito di tenerla (o suo/a figlio/a) sotto controllo nel corso del follow up a lungo termine per qualsiasi segno di leucemia.

Dopo che lei (o suo/a figlio/a) è stato trattato con Strimvelis, lei o suo/a figlio/a non potrete mai donare sangue, organi o tessuti in futuro. Questo perché Strimvelis è un prodotto di terapia genica.

Quando il trattamento con Strimvelis non può essere completato

In alcuni casi, potrebbe non essere possibile proseguire con il trattamento programmato con Strimvelis. Vi sono vari motivi per cui questo possa accadere, per esempio:

- se c'è stato un problema al momento del prelievo delle cellule per produrre il medicinale
- se non c'erano sufficienti cellule del corretto tipo per produrre il medicinale
- se il medicinale è stato contaminato durante la sua produzione
- se c'è stato un ritardo nel portare il medicinale all'ospedale dove è in corso il trattamento.

In tali casi, il medico le somministrerà (o a suo/a figlio/a) cellule staminali sostitutive, usando il campione di riserva che era stato prelevato e conservato prima dell'inizio del trattamento (*vedere anche paragrafo 3, Come viene somministrato Strimvelis*).

Può aver bisogno di altri trattamenti

Strimvelis è sottoposto a diversi controlli prima di essere utilizzato. Poiché viene somministrato subito dopo essere stato prodotto, i risultati finali di alcuni di questi controlli non saranno disponibili prima della somministrazione del medicinale. Nel caso in cui i controlli mostrino qualsiasi cosa che possa influire su di lei (o suo/a figlio/a), il medico la tratterà in modo appropriato.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale. Strimvelis non deve essere somministrato se è in gravidanza. Se è in età fertile, deve usare un metodo contraccettivo di barriera (quali i profilattici) durante il trattamento e per almeno i 6 mesi successivi.

Strimvelis non le deve essere somministrato se sta allattando con latte materno. Non è noto se i componenti di Strimvelis possano passare nel latte materno.

Strimvelis contiene sodio

Questo medicinale contiene circa 3,5 mg di sodio per millilitro. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

3. Come viene somministrato Strimvelis

Strimvelis è somministrato mediante flebo (*infusione*) in una vena (*per via endovenosa*). Può essere somministrato esclusivamente in un ospedale specializzato e da un medico che ha esperienza nel trattare pazienti con ADA-SCID e nell'uso di questo tipo di medicinale.

Strimvelis può essere prodotto esclusivamente se il medico può prelevare abbastanza cellule del tipo giusto dal midollo osseo del paziente stesso.

Prima che Strimvelis sia preparato, il medico farà dei controlli per assicurarsi che lei (o suo/a figlio/a) non abbiate alcune infezioni (vedere paragrafo 2).

Vengono prelevati due campioni

Il medico preleverà due campioni di cellule staminali del midollo osseo prima del trattamento programmato:

- il **campione di riserva**, almeno 3 settimane prima. Esso verrà conservato per essere somministrato al paziente come cellule staminali sostitutive se Strimvelis non può essere somministrato o se non funziona (vedere "*Quando il trattamento con Strimvelis non può essere completato*" al paragrafo 2)
- il **campione per il trattamento**, 4 o 5 giorni prima. Esso sarà utilizzato per preparare Strimvelis, mediante l'inserimento di un nuovo gene all'interno delle cellule.

Prima e durante il trattamento con Strimvelis

Quando	Cosa viene fatto	Perché
Almeno 3 settimane prima del trattamento	Prelievo del campione di riserva di cellule staminali	per essere conservato come riserva (<i>vedere sopra</i>)
Circa 4 o 5 giorni prima del trattamento	Prelievo del campione di cellule staminali per il trattamento	per preparare Strimvelis (<i>vedere sopra</i>)
3 giorni e 2 giorni prima del trattamento	Un medicinale chiamato busulfano è somministrato 4 volte al giorno per due giorni (8 dosi in totale)	per preparare il midollo osseo a Strimvelis
Circa 15-30 minuti prima del trattamento	Può essere somministrato un medicinale antistaminico	per rendere meno probabile che lei abbia reazioni all'infusione
Strimvelis viene somministrato...	mediante flebo in una vena. Il tempo richiesto è di circa 20 minuti	

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Quelli contrassegnati con * possono essere correlati al busulfano.

Effetti indesiderati molto comuni

Possono interessare **più di 1 persona su 10**:

- naso che cola o intasato (*rinite allergica*)

- fiato corto, difficoltà a respirare (*asma*)
- infiammazione e prurito alla pelle (*dermatite atopica, eczema*)
- temperatura elevata (*piressia*)
- tiroide poco attiva (*ipotiroidismo*)
- pressione sanguigna alta (*ipertensione*)*
- diminuzione del numero di globuli rossi o bianchi (*anemia, neutropenia*)*
- aumento degli enzimi epatici*
- risultati degli esami del sangue positivi per gli *anticorpi antinucleo*

Se ha qualsiasi dubbio sui sintomi o sugli effetti indesiderati, o se qualsiasi sintomo la preoccupa

→ **Si rivolga al medico o all'infermiere.**

Effetti indesiderati comuni

Possono interessare **fino a 1 persona su 10**. Sono tutti dovuti al sistema immunitario che diventa iperattivo e aggredisce i tessuti del proprio corpo.

- punti rossi o viola sulla pelle, sanguinamento sotto la pelle (*porpora trombocitopenica immune*)
- infiammazione della tiroide (*tiroidite autoimmune*)
- debolezza e dolore ai piedi e alle mani (*sindrome di Guillain-Barré*)
- infiammazione del fegato (*epatite autoimmune*)
- riduzione del numero delle cellule del sangue (*anemia emolitica autoimmune, anemia aplastica autoimmune*)
- risultati degli esami del sangue positivi per *anticorpi anticitoplasma dei neutrofili e anticorpi anti-muscolo liscio*

Se ha qualsiasi dubbio sui sintomi o sugli effetti indesiderati, o se qualsiasi sintomo la preoccupa

→ **Si rivolga al medico o all'infermiere.**

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Strimvelis

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data e l'ora di scadenza (scad.) riportate sull'etichetta del contenitore e su quella della sacca infusionale.

Conservare a 15-30°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Poiché questo medicinale verrà somministrato da un medico qualificato, questi è responsabile del corretto smaltimento del prodotto. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Strimvelis

- Il principio attivo è una frazione cellulare arricchita di cellule CD34⁺ autologhe (del paziente stesso) contenente cellule CD34⁺ geneticamente modificate con un vettore retrovirale contenente la sequenza di cDNA che codifica per l'adenosina deaminasi (ADA) umana. La concentrazione è 1-10 milioni di cellule CD34⁺/ml.
- L'altro componente è sodio cloruro (*vedere paragrafo 2, Strimvelis contiene sodio*)

Descrizione dell'aspetto di Strimvelis e contenuto della confezione

Strimvelis è una dispersione di cellule per infusione da torbida a limpida, da incolore a rosa, fornita in una o più sacche infusionali. Le sacche infusionali sono all'interno di un contenitore chiuso.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

MolMed SpA
Via Olgettina 58
20132 Milano
Italia

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Questo foglio illustrativo è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Strimvelis è trasportato direttamente presso la struttura sanitaria dove verrà somministrata l'infusione. La sacca infusoriale è posta in un contenitore esterno chiuso. Le sacche devono essere conservate nel contenitore esterno fino al momento dell'utilizzo.

Strimvelis è solo per uso autologo. L'identità del paziente deve corrispondere al numero identificativo univoco del paziente sulla/e sacca/sacche infusoriale/i e/o sul contenitore esterno prima dell'infusione.

Agitare delicatamente la sacca infusoriale per ridisperdere eventuali aggregati cellulari, somministrare usando un set di somministrazione trasfusoriale con filtro per rimuovere eventuali aggregati cellulari residui.

Dopo la somministrazione, deve essere usata una siringa da 50 ml riempita di soluzione salina per risciacquare la sacca.

Questo prodotto medicinale contiene cellule geneticamente modificate. Devono essere seguite le linee guida locali di biosicurezza.

Strimvelis non è stato sottoposto a controlli per agenti infettivi trasmissibili. Gli operatori sanitari che manipolano Strimvelis devono pertanto prendere le opportune precauzioni per evitare la trasmissione potenziale di malattie infettive.

Le superfici di lavoro ed i materiali che sono potenzialmente stati in contatto con Strimvelis devono essere decontaminati con appropriati disinfettanti.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle normative locali vigenti di biosicurezza.