

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Strimvelis dispersie perfuzabilă 1-10 milioane celule/ml

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Fracție celulară autologă îmbogățită cu celule CD34⁺ care conține celule CD34⁺ transduse cu vector retroviral care codifică secvența umană pentru adenozin dezaminază (ADA) din cADN din celule stem hematopoietice/progenitoare (CD34⁺) umane.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Produsul finit este alcătuit din una sau mai multe pungi din etilen vinil acetat (EVA) care conțin o fracție celulară autologă îmbogățită cu celule CD34⁺ care conține celule CD34⁺ transduse cu vector retroviral care codifică secvența umană pentru ADA din cADN.

Eticheta fiecărui lot prezintă informațiile cantitative privind celulele CD34⁺/kg și numărul total de celule din produs. Concentrația este de 1-10 milioane celule CD34⁺/ml.

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu 0,15 mmol/ml (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie perfuzabilă.

Dispersie celulară care poate fi tulbure până la limpede, de la incoloră până la culoare roz.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Strimvelis este indicat pentru tratamentul pacienților cu imunodeficiență combinată severă având cauză deficitul de adenozin dezaminază (ADA-SCID - *severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency*), pentru care nu există un donator potrivit de celule stem compatibil din punct de vedere al antigenelor leucocitare umane (HLA - *human leukocyte antigen*) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Strimvelis trebuie administrat într-un centru specializat în transplant, de către un medic cu experiență în tratamentul și monitorizarea pacienților cu ADA-SCID și în utilizarea produselor care conțin celule CD34⁺ autologe obținute prin terapie genică *ex vivo*. Strimvelis trebuie administrat numai după consultarea cu pacientul și/sau familia. Este necesar ca pacienții să se înroleze într-un registru post-tratament și vor fi monitorizați pe termen lung.

Este necesară o rezervă de celule stem CD34⁺ care să conțină cel puțin 1 milion de celule CD34⁺/kg. Aceasta trebuie recoltată de la pacient cu cel puțin 3 săptămâni înainte de tratamentul cu Strimvelis. Rezerva de celule stem se recoltează pentru utilizarea ca tratament de salvare în cazul în care apar probleme în timpul procesului de obținere a produsului, în cazul rejetului de transplant sau al aplaziei medulare prelungite după tratamentul cu Strimvelis.

Pacientul trebuie să aibă capacitatea să doneze celule CD34⁺ adecvate pentru a asigura numărul minim de 4 milioane celule CD34⁺/kg purificate, necesar pentru obținerea Strimvelis.

Strimvelis este conceput numai pentru utilizare autologă (vezi pct. 4.4).

Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde cu informațiile esențiale unice despre pacient scrise pe punga (pungile) și/sau recipientul pentru perfuzie Strimvelis (vezi pct. 4.4 și 6.6).

Condiționarea anterioară tratamentului

Se recomandă administrarea intravenoasă de busulfan în doză de 0,5 mg/kg la fiecare 6 ore timp de două zile consecutive în ultimele 3 zile înainte de administrarea Strimvelis. Doză totală de busulfan este de 4 mg/kg, divizată în 8 doze de 0,5 mg/kg. Concentrațiile plasmatice de busulfan trebuie determinate în fiecare zi după administrarea primei doze, prin recoltarea mai multor probe de sânge folosind o metodă corespunzătoare. Dacă ASC pentru busulfan depășește 4000 nanograme/ml/oră (974 μmol/l/minut), doza trebuie redusă în consecință pe baza ASC.

Premedicație

Se recomandă administrarea intravenoasă a unui antihistaminic cu 15-30 de minute înainte de administrarea perfuziei cu Strimvelis.

Doze

Intervalul de doze recomandat pentru Strimvelis este cuprins între 2 și 20 milioane celule CD34⁺/kg.

În cazul în care produsul conține mai puțin de 2 milioane celule CD34⁺/kg, medicul curant trebuie să decidă dacă administrarea trebuie continuată, ținând cont de raportul risc/beneficiu individual. Eșecul terapeutic a fost observat la un pacient tratat în studiile clinice cu <2 milioane celule CD34⁺/kg.

Strimvelis trebuie administrat o singură dată.

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici

Strimvelis nu este destinat utilizării la pacienți >65 de ani și nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Insuficiență renală

Strimvelis nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală. Nu este de așteptat să fie necesare ajustări ale dozei.

Insuficiență hepatică

Strimvelis nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Nu este de așteptat să fie necesare ajustări ale dozei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Strimvelis la copii cu vârsta mai mică de 6 luni sau la copii peste 6 ani și 1 lună nu au fost stabilite (vezi pct. 4.4). Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Strimvelis este destinat administrării în perfuzie intravenoasă.

Trebuie utilizat un set de administrare cu filtre pentru transfuzii. Pentru a preveni îndepărtarea accidentală a celulelor din produs, trebuie utilizate numai filtre destinate utilizării cu seturile de transfuzie.

Viteza perfuziei nu trebuie să depășească 5 ml/kg/oră. Durata administrării este de aproximativ 20 de minute (vezi pct. 6.6). După administrare, trebuie utilizată o seringă de 50 ml umplută cu soluție salină pentru spălarea pungii cu soluție perfuzabilă.

Precauții care trebuie respectate înainte de manevrarea sau administrarea produsului

Acest medicament conține celule modificate genetic. Trebuie respectate ghidurile locale privind siguranța biologică aplicabile acestor produse (vezi pct. 6.6).

Strimvelis nu este testat pentru depistarea agenților infecțioși transmisibili. Prin urmare, profesioniștii din domeniul sănătății care manevrează Strimvelis trebuie să ia măsurile necesare pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la medicament sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Prezența sau antecedente de leucemie sau mielodisplazie.

Rezultate pozitive pentru virusul imunodeficienței umane (HIV) sau prezența oricărui alt agent infecțios transmisibil din Directiva UE în vigoare privind celulele și țesuturile înainte recoltării măduvei osoase.

Utilizarea în trecut a terapiei genice.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Strimvelis este destinat exclusiv utilizării autologe și nu trebuie niciodată administrat altui pacient, cu excepția celui de la care s-au recoltat celulele CD34⁺.

În unele cazuri, este posibil ca pacientului să nu i se poată administra Strimvelis din cauza unor probleme legate de procesul de fabricare a acestuia. După notificare, este posibil să fie necesar ca medicul curant să modifice în consecință schema de tratament a pacientului (și anume oprirea condiționării cu busulfan și/sau administrarea tratamentului cu rezerva de celule stem dacă este cazul).

Rezultatele celei de-a doua etape a controlului calității vor fi disponibile numai după perfuzarea produsului. Dacă după perfuzarea Strimvelis se semnalează aspecte de calitate semnificative din punct de vedere clinic, cum sunt rezultate care nu corespund specificațiilor, va fi anunțat medicul curant. Acesta trebuie să supravegheze și/sau să trateze pacientul în funcție de caz.

Strimvelis trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu vârsta mai mare de 6 ani și 1 lună și mai mici de 6 luni, deoarece nu sunt disponibile date provenite din studii clinice privind aceste grupe de vârstă. De obicei, pacienții de vârstă mai mare au capacitate redusă de a furniza un număr mare de celule CD34⁺, ceea ce ar putea însemna că aceștia nu pot fi tratați. De asemenea, există probabilitatea ca generarea de celule T după utilizarea Strimvelis să fie afectată de funcția timică reziduală, care la copiii mai mari poate fi redusă. Utilizarea Strimvelis la pacienții de vârstă mai mare decât cei studiați anterior trebuie evaluată cu atenție și rezervată numai pentru situațiile în care nu mai sunt disponibile alte opțiuni terapeutice rezonabile.

Pacienții care au fost testați anterior pentru hepatita C pot fi tratați cu Strimvelis, cu condiția să demonstreze absența infecției în curs de desfășurare utilizând un test de acid nucleic cu o limită de cuantificare ≤ 15

unități internaționale / ml. Rezultatele negative ale testelor sunt necesare în cel puțin 3 secvențe succesive pe o perioadă de cel puțin 4 săptămâni, după finalizarea tratamentului pentru hepatita C, testul final fiind efectuat cu cel mult 3 zile înainte de recoltarea celulelor.

Strimvelis trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu hipersensibilitate la aminoglicozide sau albumină serică bovină.

Nu s-au raportat cazuri de leucemie sau mielodisplazie după tratamentul cu Strimvelis. Cu toate acestea, s-au documentat cazuri de introducere a vectorului în regiunile cromozomiale asociate anterior cu leucemia în studii comparabile cu terapie genică în sindromul Wiscott Aldrich, X-SCID și boala granulomatoasă cronică. Situsurile de inserție retrovirală (RIS - *retroviral insertion sites*) au fost depistate în vecinătatea sau în interiorul CCND2 și LMO2 și există riscul potențial de transformare leucemică după tratamentul cu Strimvelis. Se recomandă ca pacienții să fie monitorizați pe termen lung prin vizite efectuate cel puțin o dată pe an timp de unsprezece ani după tratamentul cu Strimvelis, și apoi la 13 și 15 ani după tratamentul cu Strimvelis, cu includerea unei hemograme complete cu formulă leucocitară, a parametrilor biochimici și a hormonului de stimulare tiroidiană.

Nu se cunosc efectele pe termen lung și durabilitatea răspunsului la Strimvelis în ADA-SCID (vezi pct. 5.1).

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru apariția infecțiilor severe și oportuniste, a parametrilor de reconstrucție imună și necesitatea terapiei de substituție cu imunoglobuline intravenoase (IGIV); în cazul absenței unui răspuns, se recomandă introducerea altor tratamente pentru ADA-SCID sub supravegherea unui medic.

Au existat cazuri de eșec al tratamentului cu Strimvelis. La unii pacienți a fost necesară reluarea terapiei cronice de substituție enzimatică și/sau efectuarea unui transplant de celule stem (vezi pct. 5.1).

Este posibil ca manifestările neimunologice în ADA-SCID să nu răspundă la tratamentul cu Strimvelis.

Nu s-au efectuat studii de imunogenitate cu Strimvelis.

Pacienții pot dezvolta autoimunitate. O proporție de 67% (12 din 18) de pacienți tratați cu Strimvelis au prezentat fie anticorpi cu acțiune autoimună, fie alte manifestări (de exemplu, trombocitopenie autoimună, anemie aplastică autoimună, hepatită autoimună și Sindrom Guillain-Barré) (vezi pct. 4.8).

Este interzis ca pacienții tratați cu Strimvelis să doneze sânge, organe, țesuturi și celule în vederea unui transplant, niciodată în viitor. Aceste informații sunt disponibile în Cardul de alertă pentru pacient.

Numărul de limfocite T (CD3+) și de celule NK (CD56+) a crescut după tratamentul cu Strimvelis. Valorile mediane la 3 ani după terapia genică au fost sub valorile-limită normale. Se recomandă monitorizare continuă. S-au raportat cazuri de papiloame cutanate, de rezultate anormale ale electroforezei proteinelor serice și câte un caz de lipofibrom, tumoră pulmonară și scădere a repertoriului V-beta al celulelor T. Nu a fost stabilită o relație de cauzalitate între aceste manifestări și administrarea produsului.

Au fost raportate evenimente adverse corelate cu utilizarea cateterelor venoase centrale (CVC) (de exemplu, infecții severe asociate CVC și tromboză la nivelul dispozitivului). Pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea potențialelor evenimente asociate cu utilizarea cateterului.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține sodiu 0,15 mmol/ml. Acest aspect trebuie avut în vedere de către pacienții care urmează o dietă hiposodată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Nu se așteaptă apariția unor interacțiuni între Strimvelis și izoenzimele sistemului citocromului hepatic P-450 sau sistemele cu rol de transport al medicamentelor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Deoarece Strimvelis va fi administrat după condiționarea cu busulfan, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive de barieră eficace în timpul administrării Strimvelis și timp de minimum 6 luni după tratament.

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice provenite din utilizarea la femei gravide.

Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere și a dezvoltării.

Strimvelis nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Strimvelis se excretă în laptele uman. Efectul asupra sugarilor alăptați al administrării Strimvelis la mamă nu a fost studiat.

Strimvelis nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Datele privind efectele Strimvelis asupra fertilității la om sunt inexistente. Efectele asupra fertilității la ambele sexe nu au fost evaluate în studii la animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Strimvelis nu are nicio influență sau are influență neglijabilă pe termen lung asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța utilizării Strimvelis a fost evaluată la 18 subiecți, durata mediană a urmăririi fiind de 7 ani. Având în vedere numărul mic de pacienți și dimensiunea redusă a cohortelor, reacțiile adverse enumerate în tabel nu oferă o perspectivă completă asupra naturii și frecvenței acestor evenimente. Reacțiile adverse severe includ afecțiuni autoimune (de exemplu, anemie hemolitică autoimună, anemie aplastică autoimună, hepatită autoimună, trombocitopenie autoimună și sindrom Guillain-Barré). Reacția adversă raportată cel mai frecvent a fost febra.

Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate în continuare în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de categoria de frecvență. Categoriile de frecvență utilizate sunt:

Foarte frecvente	$\geq 1/10$
Frecvente	$\geq 1/100$ și $< 1/10$

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie ^a Neutropenie ^a	Anemie hemolitică autoimună, anemie aplastică autoimună, trombocitopenie autoimună
Tulburări endocrine	Hipotiroidie	Tiroidită autoimună
Tulburări ale sistemului nervos		Sindrom Guillain-Barré
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială ^a	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Astm bronșic, rinită alergică	
Tulburări hepatobiliare		Hepatită autoimună
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Dermatită atopică, eczemă	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	
Investigații diagnostice	Creșterea valorilor enzimelor hepatice ^a , rezultat pozitiv pentru anticorpi antinucleari (ANA)	Rezultat pozitiv pentru anticorpi citoplasmatici antineutrofile, rezultat pozitiv pentru anticorpi anti-fibra musculară netedă

^aReacții adverse considerate potențial asociate condiționării cu busulfan

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reconstrucție imună

Se consideră că toate reacțiile adverse identificate din tabel (în afară de cele potențial asociate utilizării busulfan) sunt corelate cu procesul de reconstrucție imună, datorită naturii și momentului apariției acestora. Aceste reacții adverse autoimune au fost raportate la subiecți după terapia genică. Majoritatea au fost raportate în timpul perioadei de monitorizare cu durata între 3 luni și 3 ani și s-au remis, cu excepția hipotiroidiei și a rezultatului pozitiv pentru ANA. În plus, reacțiile adverse asociate alergiilor din tabel au fost raportate în majoritate în timpul perioadei de monitorizare cu durata între 3 luni și 3 ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date provenite din studii clinice privind supradozajul cu Strimvelis.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulatoare, alte imunostimulatoare, codul ATC: încă nealocat

Mecanism de acțiune

După perfuzare, celulele CD34⁺ se grefează în măduva osoasă, unde repopulează sistemul hematopoietic cu o proporție de celule care exprimă valori active din punct de vedere farmacologic ale enzimei ADA.

După succesul grefării la pacient, se așteaptă ca efectele produsului să se mențină pe toată durata vieții.

Efecte farmacodinamice

Proporția mediană de celule modificate genetic din sângele periferic la 1 an și la 3 ani după tratament a fost de 28% (interval 6%-92%) și 30% (interval 8%-101%) în cazul CD19⁺ și, respectiv, de 73% (interval 20%-100%) și 67% (interval 39%-82%) în cazul celulelor CD3⁺.

Prezența transgenei (gena transferată) duce la creșterea expresiei ADA. La un an după tratament, activitatea mediană a ADA (adenozin dezaminază din celule mononucleare) în limfocitele din sângele periferic a fost de 181,2 (interval 42,1-1678,2) nmol/oră/mg proteină, comparativ cu o valoare mediană inițială (interval) de 80,6 (30,5-92,3) nmol/h/mg proteină. Activitatea ADA s-a menținut crescută pe toată durata perioadei de monitorizare de 3 ani.

Eficacitate și siguranță clinică

În total, 18 pacienți cu ADA-SCID au fost tratați cu Strimvelis în cadrul unui studiu pivot deschis (AD1115611; N=12), a două studii pilot deschise de fază incipientă (AD1117054/AD1117056; N=3) și al unui program de tratament de ultimă instanță (AD1117064; N=3). Studiile au evaluat utilizarea Strimvelis cu un interval de valori-limită cuprins între 0,9 milioane – 18,2 milioane de celule CD34⁺/kg. Toți pacienții au primit condiționare cu busulfan înainte de terapia genică, majoritatea primind intravenos o doză totală de 4 mg/kg pe durata a 2 zile consecutive înainte de perfuzarea CD34⁺. Patru subiecți au avut antecedente de reject de transplant de celule stem de la un donator haploidentic și 15 din 18 subiecți au primit anterior terapie de substituție enzimatică cu adenozin dezaminază de origine bovină modificată cu polietilen-glicol (ADA-PEG). La pacienții tratați anterior cu ADA-PEG, tratamentul a fost oprit cu 10 - 22 de zile înainte de inițierea Strimvelis. Vârsta mediană a pacienților din program a fost de 1,7 ani (interval 0,5 - 6,1) și 61% dintre aceștia au fost de sex masculin. O proporție de 83% dintre pacienți a fost de rasă caucaziană (56% caucazieni/de descendență europeană și 28% de descendență arabă/nord-africană), 11% au fost afro-americieni/africani, iar 6% asiatici.

Pacienți tratați în studiul pivot

Eficacitatea utilizării Strimvelis a fost evaluată într-un studiu cu durata de 3 ani, deschis, prospectiv, efectuat la copii pentru care nu a existat un frate sau o soră care să fie donator de celule stem compatibil din punct de vedere HLA și care fie nu au avut răspuns satisfăcător la utilizarea ADA-PEG, fie au avut intoleranță sau nu au avut acces la acest tratament.

Tabelul 1 prezintă rezultatele la 3 ani provenite de la pacienți tratați în cadrul studiului pivot. Tratamentul cu Strimvelis a dus la obținerea unor rate de supraviețuire de 100% la 3 ani după tratament, la scăderea ratei de infecții severe, la creșterea valorilor plasmatică de limfocite T (CD3⁺) și la obținerea de către toți subiecții a unor valori venoase ale nucleotidei dezoxiadenozină în eritrocite (RBC dAXP) sub valorile plasmatică patologice (>100 nmol/ml) după momentul inițial.

Tabelul 1. Rezultate la 3 ani pentru populația în intenție de tratament din cadrul studiului pivot*

Criteriu final de evaluare	Moment inițial/ Înainte de tratament^a	Anul 3/ 3 ani după tratament^b
Supraviețuire n %	Nu se aplică	12 100%
Infecții severe n Rata de infecții severe / persoane-ani de monitorizare (interval de încredere 95%)	12 1,10 (0,74-1,58)	12 0,429 ^c (0,24-0,72)
Limfocite T (x10 ⁶ /l) n mediană (interval)	11 88,0 (19-2718)	11 828,0 (309-2458)
% subiecți cu RBC dAXP venoasă <100 nmol/ml după inițierea Strimvelis ^d n %	Nu se aplică ^e	11 100%

* Include datele referitoare la un pacient colectate după intervenția cu ADA-PEG (tratament cu durata ≥ 3 luni) sau transplant de celule stem hematopoietice

^a Pe baza duratei totale a perioadei anterioare tratamentului pentru infecții severe (colectate retrospectiv) și a datelor colectate la vizita inițială privind limfocitele T. Pacientul nr. 10 nu a avut valoarea inițială a limfocitelor T.

^b Pe baza perioadei cu durata de 3 ani după tratament în ceea ce privește supraviețuirea și infecțiile severe și a datelor colectate la vizita de la 3 ani privind limfocitele T și dAXP. Pacientul nr. 8 s-a retras din studiu înainte de vizita la 3 ani, prin urmare pentru acest pacient nu există date privind limfocitele T și dAXP.

^c Infecțiile severe au fost cele care au necesitat spitalizare sau prelungirea acesteia. Perioada de spitalizare cu durata de 3 luni imediat după terapia genică nu a fost inclusă în calcul.

^d dAXP=dAMP+dADP+dATP. Rezultatele privind dAXP se bazează pe o analiză a procentului de pacienți care au urmat terapie genică care au îndeplinit condițiile pentru detoxifiere metabolică adecvată, prin urmare valoarea inițială nu este aplicabilă.

^e La momentul inițial, 9 din 11 pacienți (82%) au avut dAXP <100 nmol/ml. La toți acești pacienți se administrase anterior ADA-PEG.

Funcția celulelor T: La pacienții tratați în studiul pivot, proliferarea celulelor T a fost demonstrată prin răspunsul la stimularea cu anticorpi anti-CD3 (mediana 62629 număr pe minut, interval 4531 - 252173) și fitohemaglutinină (mediana 140642 număr pe minut, interval 11119 - 505607) la 1 an după terapia genică, iar aceste răspunsuri s-au menținut până la 3 ani. Dovezi suplimentare în favoarea formării de celule T funcționale sunt susținute de rezultatele conform cărora nivelurile TREC (*T cell receptor excision circles*) în limfocitele din sângele periferic au fost mai mari comparativ cu nivelul inițial (mediana 141, interval 56 - 1542 copii/100 ng ADN) la 1 an și menținute la 3 ani după tratament și de faptul că toți subiecții au prezentat dovezi de prezență a lanțurilor policlonale V-beta la unul sau mai multe repere temporale după terapia genică.

Funcția celulelor B: La toți cei 12 subiecți tratați în studiul pivot se administra tratament cu IGIV la momentul selecției și 7 subiecți (58%) au întrerupt utilizarea IGIV pe durata monitorizării între 0 și 3 ani după terapia genică.

Monitorizarea pe termen lung

A fost observată o rată de supraviețuire de 100% pentru toți cei 12 subiecți tratați în cadrul studiului pivot și de asemenea pentru cei 18 subiecți din analiza integrată, durata mediană a monitorizării fiind de aproximativ 7 ani. Supraviețuirea fără necesitatea utilizării unei intervenții în cadrul acestei populații din studiul pivot

(definită ca supraviețuire în absența necesității reinițierii pe termen lung (≥ 3 luni) a ADA-PEG sau a transplantului de celule stem) a fost de 92% (11/12 subiecți) [82% (14/17 subiecți) pentru populația integrată]. Un subiect tratat în studiul pivot nu a avut date privind reinițierea ADA, și acesta a fost exclus din evaluarea supraviețuirii fără utilizarea unei intervenții în populația integrată. Administrarea ADA-PEG pe termen lung (mai mult de 3 luni durată neîntreruptă) a fost utilizată de trei subiecți; doi dintre acești subiecți au primit ulterior un transplant de celule stem de la un frate sau soră compatibil(ă), iar un pacient a continuat tratamentul cronic cu ADA-PEG. Alt subiect a avut nevoie de administrare temporară de ADA-PEG, datorită unei reacții autoimune (vezi pct. 4.4).

La pacienții tratați în cadrul studiului pivot, rata de infecții severe a scăzut pe durata perioadei de monitorizare (Tabelul 2).

Table 2 Rata de infecții severe / persoane-ani de expunere (populația din studiul pivot)*

Periodă de timp (ani)	Înainte de tratament	După tratament								Total
		0,33-1	>1-2	>2-3	>3-4	>4-5	>5-6	>6-7	>7-8	
Nr. de subiecți	12	12	11	11	11	11	9	7	3	12
Nr. de infecții severe	29	6	3	0	2	0	1	0	0	12
Rata de infecții severe / persoane-ani	1,10	0,63	0,27	0,00	0,18	0,00	0,12	0,00	0,00	0,17

* Cu excepția datelor referitoare la un pacient colectate după intervenția cu ADA-PEG (tratament cu durata ≥ 3 luni) sau transplant de celule stem hematopoietice. n/a – nu se aplică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Strimvelis este un tratament cu celule autologe. Prin natura sa, Strimvelis nu necesită efectuarea de studii convenționale privind farmacocinetica, absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii privind efectul asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

S-a efectuat un studiu cu durată de 4 luni privind distribuția biologică la șoarece. Celulele CD34⁺ derivate din sânge din cordonul ombilical uman prelevat de la persoane sănătoase, la care s-a efectuat transducție cu vectorul utilizat pentru obținerea Strimvelis, au fost administrate intravenos la șoareci care au primit condiționare cu busulfan. Până la finalul studiului, majoritatea șoarecilor au prezentat reconstrucția sistemului hematopoietic. Niveluri reduse de celule umane și secvențe de vector au fost de asemenea depistate în organe fără rol hematopoietic, având în vedere prezența sângelui cu conținut de celule umane transduse. Nu au existat efecte adverse asupra supraviețuirii, parametrilor hematologici sau histopatologiei organelor majore, în afară de scăderea în greutate și de atrofia testiculară și ovariană asociată utilizării busulfan.

Nu s-au efectuat studii privind carcinogenitatea, deoarece nu a existat niciun model animal adecvat pentru a evalua potențialul tumorigen al Strimvelis din cauza imposibilității de a obține grefarea pe termen lung a celulelor cu transducție la șoarece.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

6 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi între 15-30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pungă de perfuzie de 50 ml din etilen vinil acetat (EVA), cu un interconector cu vârf de tip luer închis cu un capac luer lock, ambalată într-un recipient extern reutilizabil.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Strimvelis este transportat direct la unitatea medicală unde se administrează perfuzia. Punga/pungile pentru perfuzie se află într-un recipient extern închis. Pungile trebuie păstrate în recipientul extern până în momentul utilizării.

Strimvelis este destinat exclusiv utilizării autologe. Înainte de administrarea perfuziei, identitatea pacientului trebuie să corespundă cu informațiile esențiale unice despre pacient care se regăsesc pe ambalajul primar și/sau pe recipientul extern.

Se agită cu blândețe punga pentru perfuzie pentru ca eventualele acumulări celulare să revină la starea de dispersie; se administrează folosind un set de administrare a tranfuziilor cu filtru în vederea îndepărtării posibilelor acumulări celulare.

Acest medicament conține celule modificate genetic. Trebuie respectate reglementările locale privind siguranța biologică (vezi pct. 4.2).

Strimvelis nu este testat pentru depistarea agenților infecțioși transmisibili. Prin urmare, profesioniștii din domeniul sănătății care manevrează Strimvelis trebuie să ia măsurile adecvate de precauție pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.

Suprafețele de lucru și materialele care este posibil să fi intrat în contact cu Strimvelis trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale privind siguranța biologică.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1097/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 Mai 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milan
Italia

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milan
Italia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de comercializarea Strimvelis în fiecare Stat Membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să agreeze cu Autoritatea Competentă locală conținutul și formatul materialelor educaționale pentru părinți/apartinători și profesioniști din domeniul sănătății, detaliile cu privire la prescripția medicală

restrictivă și accesul controlat/formularul de consimțământ pentru administrarea produsului, incluzând tipul de comunicare, modalitățile de distribuție și orice aspecte ale programului.

Strimvelis se va administra într-un centru specializat în transplant, de către un medic cu experiență în tratamentul și monitorizarea pacienților cu ADA-SCID și în utilizarea produselor care conțin celule CD34⁺ autologe obținute prin terapie genică *ex vivo*. Înainte de începerea tratamentului este necesar să se completeze un formular de consimțământ pentru administrarea produsului.

Materialele educaționale ar trebui să abordeze următoarele aspecte de siguranță / elemente cheie: Autoimunitate, Eșec terapeutic la terapia genică și Malignitate datorată oncogenezei inserționale (de exemplu, leucemie, mielodisplazie).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarea măsură:

Descrierea	Data de finalizare
PASS non-intervențional: În scopul investigării siguranței și eficacității pe termen lung a terapiei genetice cu Strimvelis, DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui studiu de urmărire prospectiv, pe termen lung, non-intervențional, utilizând date dintr-un registru de pacienți cu imunodeficiență combinată severă având cauză deficitul de adenzin dezaminază (ADA-SCID) tratați cu Strimvelis. DAPP va urmări riscul pentru imunogenitate, mutageneza inserțională și oncogeneza, precum și toxicitatea hepatică. În timpul perioadei de urmărire, DAPP va revizui apariția angioedemului, reacțiile anafilactice, evenimentele alergice sistemice și reacțiile adverse cutanate severe, în special la pacienții care nu au răspuns la tratament și care au primit ERT sau SCT. DAPP va evalua, de asemenea, supraviețuirea fără intervenție.	DAPP trebuie să planifice includerea în RPAS a rapoartelor de progres regulate și să furnizeze rapoartele intermediare ale studiului la fiecare 2 ani, până la finalizarea registrului. Rapoartele intermediare ale registrului trebuie depuse la fiecare 2 ani. Raportul final al studiului clinic trebuie depus după vizita la 15 ani a celui de al 50-lea pacient; trimestrul 4 al anului 2037.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

RECIPIENT EXTERN

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Strimvelis dispersie perfuzabilă 1-10 milioane celule/ml

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fracție celulară autologă îmbogățită cu celule CD34⁺ care conține celule CD34⁺ transduse cu vector retroviral care codifică secvența umană pentru adenozin dezaminază (ADA) din cADN cu o concentrație de 1-10 milioane celule CD34⁺/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și clorură de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă.

Număr de pungi pentru perfuzie:

Număr total de celule: x 10⁶

Celule CD34⁺/kg: x 10⁶

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

Exp.: {ZZ luna AAAA} {oră:min}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi între 15-30°C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule modificate genetic.
Orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale privind siguranța biologică.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1097/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot:
Cod de identificare al pacientului:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
PUNGA PENTRU PERFUZIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Strimvelis dispersie perfuzabilă 1-10 milioane celule/ml
Pentru administrare intravenoasă.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

Exp.: {ZZ luna AAAA} {oră:min}

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot:
Cod de identificare al pacientului:
Nr. pungii:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Număr total de celule: x 10⁶
Celule CD34⁺/kg: x 10⁶

6. ALTE INFORMAȚII

Numai pentru utilizare autologă.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient sau aparținător

Strimvelis dispersie perfuzabilă 1-10 milioane celule/ml

Fracție celulară autologă îmbogățită cu celule CD34⁺ care conține celule CD34⁺ transduse cu vector retroviral care codifică secvența umană pentru adenozin dezaminază (ADA) din cADN

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră (sau copilului dumneavoastră) să vi se administreze acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Medicul dumneavoastră vă va înmâna un Card de alertă pentru pacient. Citiți-l cu atenție și respectați instrucțiunile de acolo.
- Întotdeauna arătați Cardul de alertă pentru pacient medicului dumneavoastră sau asistentei medicale când vă adresați acestora sau dacă mergeți la spital.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Strimvelis și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră (sau copilului dumneavoastră) să vi se administreze Strimvelis
3. Cum se administrează Strimvelis
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Strimvelis
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Strimvelis și pentru ce se utilizează

Strimvelis este un tip de medicament obținut prin **terapie genică**.

Strimvelis este utilizat pentru tratamentul unei boli grave denumite *imunodeficiență severă combinată ce are cauză deficitul de adenozin dezaminază* (prescurtată **ADA-SCID**). În cazul acestei boli, sistemul imunitar nu funcționează în mod adecvat pentru a apăra organismul împotriva infecțiilor. Persoanele cu ADA-SCID nu au capacitatea de a produce o cantitate suficientă dintr-o enzimă denumită *adenozin dezaminază (ADA)*, deoarece gena care trebuie să o producă nu funcționează în mod corect.

Strimvelis este utilizat pentru a trata ADA-SCID atunci când niciun membru al familiei nu este compatibil pentru donarea de celule stem din măduva osoasă pentru efectuarea unui transplant.

Strimvelis este special produs pentru fiecare pacient în parte, folosind celule din măduva osoasă proprie a pacientului. Activitatea sa constă în introducerea unei noi gene în celulele stem în măduva osoasă pentru a începe producția de ADA.

Strimvelis este administrat prin picurare (*perfuzie*) într-o venă (*intravenos*). Pentru mai multe informații privind ce se întâmplă înaintea și în timpul tratamentului, vezi pct. 3, *Cum se administrează Strimvelis*.

2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră (sau copilului dumneavoastră) să vi se administreze Strimvelis

Strimvelis nu poate fi utilizat la unele persoane

Strimvelis nu trebuie administrat dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră):

- sunteți(este) **alergic** la oricare dintre componentele acestui medicament (*enumerate la pct. 6*)
- aveți sau ați avut un tip de **cancer** denumit *leucemie* sau *mielodisplazie*
- aveți rezultate pozitive la testul pentru depistarea virusului imunodeficienței umane **HIV sau a altor infecții** (medicul dumneavoastră vă va oferi lămuriri în această privință)
- ați(a) fost deja tratat cu **terapie genică**

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte ca dumneavoastră (sau copilului dumneavoastră) să vi se administreze acest medicament.

Strimvelis este produs special din celulele proprii ale pacientului. Nu trebuie niciodată administrat altei persoane.

Introducerea unei noi gene în ADN poate să provoace leucemie. În studiile clinice efectuate cu terapie genică pentru alte boli (altele decât ADA-SCID), la unii pacienți a apărut leucemie sau alte tipuri de cancer al sângelui. Acest aspect nu a fost observat la niciun pacient tratat cu Strimvelis; cu toate acestea, în timpul supravegherii pe termen lung, medicul dumneavoastră știe că trebuie să vă monitorizeze pe dumneavoastră (sau pe copilul dumneavoastră) pentru a depista orice semne care pot indica prezența leucemiei.

După ce dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) ați fost tratat cu Strimvelis, dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu veți putea dona sânge, organe sau țesuturi niciodată în viitor, deoarece Strimvelis este un produs pentru terapie genică.

Când tratamentul cu Strimvelis nu poate fi încheiat

În unele cazuri, ar putea fi imposibilă continuarea tratamentului cu Strimvelis conform planificării. Printre cauzele care ar putea determina această situație se numără:

- a existat o problemă în momentul în care celulele au fost colectate pentru a obține medicamentul
- nu au existat suficiente celule din tipul necesar pentru obținerea medicamentului
- medicamentul a fost contaminat în timpul procesului de obținere
- medicamentul a ajuns prea târziu la clinica unde se efectuează tratamentul.

În astfel de cazuri, medicul vă va administra dumneavoastră (sau copilului dumneavoastră) celule stem înlocuitoare, folosind cantitatea de rezervă care a fost recoltată și pusă la păstrare înainte de începerea tratamentului (*vezi și pct. 3, Cum se administrează Strimvelis*).

Este posibil să aveți nevoie de alt tratament

Înainte de utilizare, Strimvelis trece printr-o serie de teste. Deoarece este administrat la interval scurt după ce este produs, rezultatele finale ale unora dintre aceste teste nu vor fi disponibile înainte de utilizarea medicamentului. Dacă testele arată că există ceva care v-ar putea face rău dumneavoastră (sau copilului dumneavoastră), medicul vă va administra un tratament corespunzător.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra acest medicament. Strimvelis nu trebuie administrat dacă sunteți gravidă. Dacă este posibil să rămâneți gravidă, trebuie să utilizați o metodă de contracepție de barieră (cum sunt prezervativele) în timpul tratamentului și timp de minimum 6 luni după aceea.

Nu trebuie să vi se administreze Strimvelis dacă alăptați. Nu se știe dacă componentele Strimvelis ar putea trece în laptele matern.

Strimvelis conține sodiu

Acest medicament conține sodiu aproximativ 3,5 mg pe mililitru. Acest aspect trebuie luat în considerare de către pacienții care urmează o dietă cu restricție de sare.

3. Cum se administrează Strimvelis

Strimvelis se administrează prin picurare (*perfuzie*) într-o venă (*intravenos*). Poate fi administrat doar într-un spital specializat și de către un medic care are experiență în tratamentul pacienților cu ADA-SCID și în utilizarea acestui tip de medicament.

Strimvelis poate fi produs numai dacă medicul poate recolta din măduva pacientului suficiente celule din tipul necesar.

Înainte să fie produs Strimvelis, medicul va efectua teste pentru a se asigura că dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) nu aveți anumite infecții (vezi pct. 2).

Se recoltează două eșantioane

Medicul va recolta două eșantioane de celule stem din măduva osoasă înainte de tratamentul planificat:

- **eșantionul de rezervă**, cu cel puțin 3 săptămâni înainte. Acesta va fi păstrat, pentru a fi administrat pacientului sub formă de celule stem înlocuitoare dacă Strimvelis nu poate fi administrat sau dacă nu este eficient (vezi „Când tratamentul cu Strimvelis nu poate fi încheiat“ la pct. 2)
- **eșantionul destinat tratamentului**, cu 4 - 5 zile înainte. Va fi utilizat pentru a obține Strimvelis, prin introducerea unei gene noi în celule.

Înainte și în timpul tratamentului cu Strimvelis

Când	Ce se întâmplă	De ce
Cu cel puțin 3 săptămâni înainte de tratament	Se recoltează eșantionul de rezervă de celule stem	pentru a fi păstrată de rezervă (vezi mai sus)
Cu aproximativ 4 - 5 zile înainte de tratament	Se recoltează eșantionul de tratament de celule stem	pentru a obține Strimvelis (vezi mai sus)
Cu 3 zile și 2 zile înainte de tratament	Se administrează un medicament denumit busulfan de patru ori pe zi timp de două zile (8 doze în total)	pentru a pregăti măduva osoasă în vederea utilizării Strimvelis
Cu aproximativ 15 - 30 de minute înainte de tratament	Este posibil să se administreze un medicament antihistaminic	pentru a reduce posibilitatea de apariție a reacțiilor la perfuzie
Strimvelis este administrat...	prin perfuzie într-o venă. Acesta va dura aproximativ 20 de minute	

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Reacțiile adverse marcate cu * pot fi legate de administrarea busulfanului.

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10 persoane:**

- nas care curge sau nas înfundat (*rinită alergică*)
- respirație șuierătoare, respirație dificilă (*astm bronșic*)
- piele inflamată și cu mâncărimi (*dermatită atopică, eczemă*)
- creștere a temperaturii corpului (*febră*)
- activitate redusă a glandei tiroide (*hipotiroidie*)
- creștere a valorilor tensiunii arteriale (*hipertensiune arterială*)*
- scădere a numărului de celule roșii sau albe din sânge (*anemie, neutropenie*)*
- creștere a valorilor enzimelor din ficat*
- rezultate pozitive ale testelor de sânge pentru *anticorpi antinucleari*

Dacă aveți orice întrebări cu privire la simptome sau reacții adverse sau dacă sunteți îngrijorat de oricare dintre simptome

→ **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.**

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10 persoane.** Toate acestea sunt cauzate de faptul că sistemul imunitar devine mult prea activ și atacă țesuturile proprii organismului.

- pete roșii sau vineții pe piele, sângerare sub suprafața pielii (*purpură trombocitopenică imună*)
- inflamație a glandei tiroide (*tiroidită autoimună*)
- slăbiciune și durere la nivelul mâinilor și picioarelor (*sindrom Guillain-Barré*)
- inflamație a ficatului (*hepatită autoimună*)
- număr redus de celule din sânge (*anemie hemolitică autoimună, anemie aplastică autoimună*)
- rezultate pozitive ale testelor de sânge pentru *anticorpi citoplasmatici antineutrofile* și *anticorpi anti-fibra musculară netedă*

Dacă aveți orice întrebări cu privire la simptome sau reacții adverse sau dacă sunteți îngrijorat de oricare dintre simptome

→ **Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.**

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând

reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Strimvelis

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare și ora (EXP) înscrise pe eticheta recipientului extern și a pungii pentru perfuzie.

A se păstra la temperaturi între 15-30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Deoarece acest medicament va fi administrat de un medic cu experiență, acesta este responsabil de eliminarea în manieră corectă a produsului. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Strimvelis

- Substanța activă este fracție celulară autologă (obținută de la pacient) îmbogățită cu celule CD34⁺ care conține celule CD34⁺ transduse cu vector retroviral care codifică secvența umană pentru ADA din cADN. Concentrația este de 1-10 milioane celule CD34⁺/ml.
- Celălalt component este clorură de sodiu (vezi „Strimvelis conține sodiu” la pct. 2).

Cum arată Strimvelis și conținutul ambalajului

Strimvelis este o dispersie celulară perfuzabilă care poate fi tulbure până la limpede, de la incoloră până la culoare roz, furnizat în una sau mai multe pungi pentru perfuzie. Pungile pentru perfuzie sunt ambalate într-un recipient închis.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milan
ITALIA

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Strimvelis este transportat direct la unitatea medicală unde se administrează perfuzia. Punga pentru perfuzie se află într-un recipient extern închis. Pungile trebuie păstrate în recipientul extern până în momentul utilizării.

Strimvelis este destinat exclusiv utilizării autologe. Înainte de administrarea perfuziei, identitatea pacientului trebuie să corespundă cu informațiile esențiale unice despre pacient care se regăsesc pe punga/pungile de perfuzie și/sau pe recipientul extern.

Agitați cu blândețe punga pentru perfuzie pentru ca eventualele acumulări celulare să revină la starea de dispersie, apoi administrați folosind un set de administrare a transfuziilor cu filtru în vederea îndepărtării posibilelor acumulări celulare.

După administrarea medicamentului, punga pentru perfuzie trebuie bine spălată cu o seringă de 50 ml umplută cu soluție salină.

Acest medicament conține celule modificate genetic. Trebuie respectate reglementările locale privind siguranța biologică.

Strimvelis nu este testat pentru depistarea agenților infecțioși transmisibili. Prin urmare, profesioniștii din domeniul sănătății care manevrează Strimvelis trebuie să ia măsurile adecvate de precauție pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.

Suprafețele de lucru și materialele care este posibil să fi intrat în contact cu Strimvelis trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale privind siguranța biologică.