

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Strimvelis 1 - 10 miliónov buniek/ml infúzna disperzia.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Autológna bunková frakcia obohatená o CD34⁺ bunky, ktorá obsahuje CD34⁺ bunky transdukované retrovírusovým vektorom, ktorý kóduje sekvenciu cDNA ľudskej adenošíndeaminázy (ADA) z ľudských hematopoetických kmeňových/progenitorových (CD34⁺) buniek.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Konečný liek pozostáva z jedného alebo viacerých etylénvinylacetátových (EVA) vakov, ktoré obsahujú autológnu bunkovú frakciu obohatenú o CD34⁺ bunky, ktorá obsahuje CD34⁺ bunky transdukované retrovírusovým vektorom, ktorý kóduje sekvenciu cDNA ľudskej ADA.

Kvantitatívna informácia týkajúca sa CD34⁺ buniek/kg a celkového počtu buniek v lieku je uvedená na označení obalu pre každú šaržu. Koncentrácia je 1 - 10 miliónov CD34⁺ buniek/ml.

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 0,15 mmol sodíka na ml (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzna disperzia.

Zakalená až číra, bezfarebná až ružová disperzia buniek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Strimvelis je indikovaný na liečbu pacientov s ťažkým kombinovaným imunodeficitom spôsobeným deficitom adenošíndeaminázy (ADA-SCID), pre ktorých nie je k dispozícii vhodný pokrvený príbuzný darca kmeňových buniek, ktorý má zhodu v ľudských leukocytových antigénoch (human leukocyte antigens, HLA) (pozri časť 4.2 a časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Strimvelis sa musí podávať v špecializovanom transplantáčnom centre a musí ho podávať lekár, ktorý má predchádzajúce skúsenosti s liečbou a manažmentom pacientov s ADA-SCID a s použitím liekov obsahujúcich autológne CD34⁺ bunky na génovú terapiu *ex vivo*. Strimvelis sa má podať až po prekonzultovaní liečby s pacientom a/alebo s jeho rodinou. Očakáva sa, že pacienti budú zaradení do poliečebného registra a budú dlhodobo sledovaní.

Potrebná je záložná vzorka CD34⁺ kmeňových buniek, ktorá obsahuje aspoň 1 milión CD34⁺ buniek na kg. Táto záložná vzorka sa má získať od pacienta aspoň 3 týždne pred liečbou Strimvelisom. Záložná vzorka kmeňových buniek sa odoberá na použitie ako záchranná liečba pre prípad, že by došlo k zlyhaniu v priebehu procesu výroby lieku, k zlyhaniu transplantátu alebo k dlhotrvajúcej aplázii kostnej drene po liečbe Strimvelisom.

Pacient musí byť schopný darovať dostatočný počet CD34⁺ buniek, aby sa dodali minimálne 4 milióny purifikovaných CD34⁺ buniek/kg, ktoré sú potrebné na výrobu Strimvelisu.

Strimvelis je určený len na autológne použitie (pozri časť 4.4).

Pred podaním infúzie sa musí potvrdiť, že identita pacienta sa zhoduje so základnými jedinečnými informáciami o pacientovi uvedenými na infúznom(-ych) vaku(-och) a/alebo na obale Strimvelisu (pozri časti 4.4 a 6.6).

Prípravný režim pred liečbou

Odporúča sa podávať busulfán v dávke 0,5 mg/kg intravenózne každých 6 hodín počas dvoch po sebe idúcich dní, pričom sa má začať podávať tri dni pred podaním Strimvelisu. Celková dávka busulfánu je 4 mg/kg a podáva sa rozdelená do 8 čiastkových dávok po 0,5 mg/kg. Po podaní prvej dávky sa majú každý deň stanoviť plazmatické hladiny busulfánu pomocou vhodnej metódy analýzy opakovane odobratých vzoriek krvi. Ak hodnota AUC busulfánu prekročí 4 000 nanogramov/ml*h (974 µmol/l.minúta), dávka sa má podľa hodnoty AUC náležite znížiť.

Premedikácia

Odporúča sa intravenózne podať antihistaminikum 15 - 30 minút pred infúziou Strimvelisu.

Dávkovanie

Rozmedzie odporúčanej dávky Strimvelisu je medzi 2 a 20 miliónmi CD34⁺ buniek/kg.

Ak liek obsahuje menej ako 2 milióny CD34⁺ buniek/kg, ošetrojúci lekár má na základe individuálneho hodnotenia prínosu a rizika rozhodnúť, či sa prikróčí k jeho podaniu. U pacientov, ktorí boli v klinických skúšaníach liečení < 2 miliónmi CD34⁺buniek/kg, sa pozorovalo zlyhanie liečby.

Strimvelis sa má podať iba jedenkrát.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Strimvelis nie je určený na použitie u pacientov vo veku > 65 rokov a v tejto vekovej skupine nebol skúmaný.

Porucha funkcie obličiek

Strimvelis nebol skúmaný u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Predpokladá sa, že u nich nebude potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

Strimvelis nebol skúmaný u pacientov s poruchou funkcie pečene. Predpokladá sa, že u nich nebude potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Strimvelisu u detí mladších ako šesť mesiacov alebo starších ako 6 rokov a 1 mesiac neboli stanovené (pozri časť 4.4). K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Strimvelis je určený na intravenóznú infúziu.

Má sa použiť transfúzna súprava s filtrom. Majú sa používať iba filtre určené na použitie s transfúznymi súpravami, aby sa predišlo neúmyselnému odstráneniu buniek z lieku.

Rýchlosť podávania infúzie nemá prekročiť 5 ml/kg/h. Doba podávania je približne 20 minút (pozri časť 6.6). Po podaní sa má na prepláchnutie vaku použiť 50 ml injekčná striekačka naplnená fyziologickým roztokom.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Tento liek obsahuje geneticky modifikované bunky. Majú sa dodržiavať národné smernice o biologickej bezpečnosti, ktoré sa vzťahujú na takéto lieky (pozri časť 6.6).

Strimvelis nie je testovaný na prítomnosť pôvodcov prenosných infekčných ochorení. Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú so Strimvelisom, preto majú prijať náležité opatrenia, aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných ochorení.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Leukémia alebo myelodysplázia v súčasnej alebo minulej anamnéze.

Pozitívny výsledok vyšetrenia na prítomnosť vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV) alebo na prítomnosť akéhokoľvek iného pôvodcu prenosných infekčných ochorení uvedeného v aktuálnej smernici EÚ o bunkách a tkanivách pred odobratím buniek z kostnej drene.

Predchádzajúca génová terapia v anamnéze.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Strimvelis je určený výlučne na autológne použitie a nikdy sa nesmie podať pacientovi inému ako je pôvodný darca CD34⁺ buniek.

V niektorých prípadoch pacient nebude môcť dostať Strimvelis kvôli problémom súvisiacim s jeho výrobou. Po tom, ako to bude ošetrojúcemu lekárovi oznámené, môže byť nutné, aby náležite upravil liečebný program pacienta (t. j. ukončenie prípravného režimu s busulfánom a/alebo podanie lieku vyrobeného zo záložnej vzorky kmeňových buniek, ak je to vhodné).

Výsledky kontroly kvality druhého štádia budú k dispozícii až po podaní infúzie lieku. Ak sa po podaní infúzie Strimvelisu zistia klinicky významné problémy súvisiace s jeho kvalitou, napríklad výsledky mimo špecifikácií, ošetrojúci lekár o tom bude informovaný. Lekár má pacienta vhodným spôsobom sledovať a/alebo liečiť.

Strimvelis sa má používať obozretne u pacientov starších ako 6 rokov a 1 mesiac a mladších ako 6 mesiacov, pretože k dispozícii nie sú údaje z klinických skúšaní získané v tomto vekovom rozmedzí. Starší pacienti majú zvyčajne nižšiu schopnosť darovať vysoký počet CD34⁺ buniek, čo môže znamenať, že starších pacientov nie je možné liečiť. Je tiež pravdepodobné, že úspešná tvorba T-lymfocytov po podaní Strimvelisu je ovplyvnená funkciou reziduálneho tkaniva týmusu, ktorá môže byť u starších detí znížená. Použitie Strimvelisu u pacientov, ktorí sú starší ako pacienti v minulosti zaradení v štúdiách, sa má dôkladne zvážiť a vyhradiť iba pre prípady, v ktorých boli vyčerpané všetky iné racionálne možnosti liečby.

Pacienti, u ktorých sa v predchádzajúcom období zistil pozitívny výsledok testu na prítomnosť vírusu hepatitídy C, môžu byť liečení Strimvelisom, ak sa u nich preukáže neprítomnosť pretrvávajúcej infekcie pomocou testu na stanovenie vírusovej nukleovej kyseliny s limitom kvantifikácie ≤ 15 medzinárodných jednotiek/ml. Vyžadujú sa negatívne výsledky testu aspoň pri 3 po sebe idúcich vyšetreniach vykonaných v priebehu obdobia minimálne 4 týždňov po ukončení liečby hepatitídy C, pričom posledný test sa musí vykonať najneskôr 3 dni pred odobratím buniek.

Strimvelis sa má používať obozretne u pacientov s precitlivosťou na aminoglykozidy alebo hovädzí sérový albumín.

Po liečbe Strimvelisom neboli hlásené žiadne prípady leukémie ani myelodysplázie. V porovnateľných klinických skúškaniach s génovou terapiou používanou pri Wiskottovom-Aldrichovom syndróme, SCID viazanej na chromozóm X a chronickej granulomatóze sa však v minulosti zaznamenali prípady leukémie súvisiacej s inzerciou vektorov do oblastí chromozómov. Zistilo sa, že retrovírusové inzerčné miesta (retroviral insertion sites, RIS) sa nachádzajú v tesnej blízkosti alebo v rámci lokusov CCND2 a LMO2 a že existuje potenciálne riziko leukemickej transformácie po liečbe Strimvelisom. Odporúča sa, aby boli pacienti dlhodobo sledovaní a aby absolvovali kontrolnú prehliadku aspoň raz ročne počas prvých jedenástich rokov a potom po 13 a 15 rokoch po liečbe Strimvelisom. Kontrolná prehliadka má zahŕňať vyšetrenie kompletného krvného obrazu s diferenciálom, biochemické vyšetrenia a vyšetrenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu.

Dlhodobé účinky a trvácnosť odpovede na liečbu Strimvelisom pri ADA-SCID nie sú známe (pozri časť 5.1).

Pacientov treba pozorne sledovať so zameraním sa na výskyt závažných a oportúnnych infekcií, parametre rekonštitúcie imunitného systému a potrebu substitučnej liečby intravenóznymi imunoglobulínmi (IVIG); v prípade nedostatočnej odpovede na liečbu sa odporúča zaviesť iné liečby ADA-SCID pod dohľadom lekára.

Vyskytli sa prípady, keď liečba Strimvelisom nebola úspešná. Niektorí pacienti museli znovu začať dlhodobú enzýmovú substitučnú liečbu a/alebo podstúpiť transplantáciu kmeňových buniek (pozri časť 5.1).

Pri prejavoch ADA-SCID neimunologického pôvodu sa nemusí dosiahnuť odpoveď na liečbu Strimvelisom.

Neuskutočnilo sa žiadne testovanie imunogenity Strimvelisu.

U pacientov sa môže rozvinúť autoimunita. 67 % (12 z 18) pacientov liečených Strimvelisom malo autoimunitné protilátky alebo iné prejavy autoimunity (napr. autoimunitnú trombocytopeniu, autoimunitnú aplastickú anémiu, autoimunitnú hepatitídu a Guillainov-Barrého syndróm) (pozri časť 4.8).

Pacienti liečení Strimvelisom nesmú darovať krv, orgány, tkanivá a bunky na transplantáciu v nijakom čase v budúcnosti. Táto informácia je uvedená na pohotovostnej karte pacienta.

Po liečbe Strimvelisom došlo k zvýšeniu počtu T-lymfocytov (CD3+) a NK (CD56+) buniek. Medián hodnôt po 3 rokoch od géovej terapie bol pod hodnotou referenčného rozpätia. Odporúča sa nepretržité sledovanie. Hlásené boli prípady kožných papilómov, abnormálnych výsledkov elektroforézy bielkovín v sére a jeden prípad lipofibrómu, jeden prípad pľúcnej masy a jeden prípad zmenšeného repertoáru V-beta génových rodín T-bunkového receptora (TCR). Príčinná súvislosť s liekom sa nepreukázala.

Hlásené boli nežiaduce udalosti súvisiace s použitím centrálnych venózných katétrov (CVK) (napr. závažné infekcie súvisiace so zavedením CVK a trombóza súvisiaca s katétrom). Pacientov treba pozorne sledovať kvôli možným nežiaducim udalostiam súvisiacim s katétrom.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 0,15 mmol sodíka na ml. U pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka to má byť brané do úvahy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Neočakáva sa, že by Strimvelis interagoval s enzýmami z rodiny pečeneového cytochrómu P-450 ani s transportérmi liekov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Keďže Strimvelis sa podáva po prípravnom režime s busulfánom, pacientky v plodnom veku musia používať spoľahlivú bariérovú antikoncepciu počas podania Strimvelisu a aspoň 6 mesiacov po ňom.

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o expozícii v období gravidity.

Štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity sa neuskutočnili.

Strimvelis sa nemá používať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Strimvelis vylučuje do ľudského mlieka. Účinok na dojčené deti po podaní Strimvelisu ich matkám sa neskúmal.

Strimvelis sa nemá podávať ženám, ktoré dojčia.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch Strimvelisu na fertilitu ľudí. V štúdiách na zvieratách sa nehodnotili účinky na samčiu a samičiu fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Strimvelis nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť Strimvelisu sa hodnotila u 18 osôb, pričom medián trvania sledovania bol 7 rokov. Vzhľadom na malú populáciu pacientov a veľkosť kohort, nežiaduce reakcie v tabuľke neposkytujú celistvý pohľad na charakter a frekvenciu týchto udalostí. Závažné nežiaduce reakcie zahŕňajú autoimunitu (napr. autoimunitnú hemolytickú anémiu, autoimunitnú aplastickú anémiu, autoimunitnú hepatitídu, autoimunitnú trombocytopeniu a Guillainov-Barrého syndróm). Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou bola pyrexia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie výskytu. Použité kategórie frekvencie sú:

Veľmi časté $\geq 1/10$

Časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia ^a , neutropénia ^a	Autoimunitná hemolytická anémia, autoimunitná aplastická anémia, autoimunitná trombocytopenia
Poruchy endokrinného systému	Hypotyreóza	Autoimunitná tyreoiditída
Poruchy nervového systému		Guillainov-Barrého syndróm
Poruchy ciev	Hypertenzia ^a	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Astma, alergická rinitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest		Autoimunitná hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Atopická dermatitída, ekzém	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov ^a , pozitívne antinukleárne protilátky (ANA)	Pozitívne antineutrofilové cytoplazmatické protilátky, pozitívne protilátky proti hladkému svalstvu

^aNežiaduce reakcie považované za potenciálne súvisiace s prípravným režimom s busulfánom

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Rekonštitúcia imunitného systému

Všetky zistené nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke (okrem tých, ktoré potenciálne súviseli s busulfánom) sa považujú za súvisiace s rekonštitúciou imunitného systému, vzhľadom na ich charakter a čas vzniku. Tieto autoimunitné nežiaduce reakcie boli hlásené u osôb po gémovej terapii. Väčšina z nich bola hlásená počas 3-mesačného až 3-ročného obdobia sledovania a väčšina z nich vymizla, s výnimkou hypotyreózy a pozitívnych výsledkov vyšetrení na prítomnosť ANA. Okrem toho, nežiaduce reakcie alergického pôvodu uvedené v tabuľke boli hlásené prevažne počas 3-mesačného až 3-ročného obdobia sledovania.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinických štúdií týkajúce sa predávkovania Strimvelisom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulanciá, iné imunostimulanciá, ATC kód: **zatiaľ nepridelený**

Mechanizmus účinku

Po podaní infúzie sa CD34⁺ bunky uchytia v kostnej dreni, kde repopulujú hematopoetický systém podielom buniek, ktoré exprimujú farmakologicky aktívne hladiny enzýmu ADA.

Predpokladá sa, že po tom, ako u pacienta dôjde k úspešnému uchytieniu CD34⁺ buniek, budú účinky lieku celoživotné.

Farmakodynamické účinky

Medián percentuálneho počtu geneticky modifikovaných buniek v periférnej krvi po jednom a troch rokoch po liečbe bol v uvedenom poradí 28 % (rozmedzie 6 % - 92 %) a 30 % (rozmedzie 8 % - 101 %) pokiaľ ide o CD19⁺ bunky a 73 % (rozmedzie 20 % - 100 %) a 67 % (rozmedzie 39 % - 82 %) pokiaľ ide o CD3⁺ bunky.

Prítomnosť transgénu vedie k zvýšenej expresii ADA. Jeden rok po liečbe bol medián aktivity ADA (adenozíndeaminázy v mononukleárnych bunkách) v lymfocytoch periférnej krvi 181,2 (rozmedzie 42,1 - 1 678,2) nmol/h/mg bielkoviny, v porovnaní s východiskovým mediánom (rozmedzie) 80,6 (30,5 - 92,3) nmol/h/mg bielkoviny. Aktivita ADA zostala zvýšená počas celého trvania 3-ročného sledovania.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Celkovo 18 pacientov s ADA-SCID podstúpilo liečbu Strimvelisom v jednom otvorenom pivotnom klinickom skúšaní (AD1115611; N = 12), v dvoch skôr vykonaných otvorených pilotných štúdiách (AD1117054/AD1117056; N = 3) a v rámci „compassionate use“ (program na použitie neregistrovaného lieku v nevyhnutých prípadoch) (AD1117064; N = 3). Štúdie hodnotili použitie Strimvelisu s rozmedzím 0,9 milióna - 18,2 milióna CD34⁺ buniek/kg. Všetci pacienti absolvovali pred génovou terapiou prípravný režim s busulfánom, pričom väčšine z nich sa podal v celkovej dávke 4 mg/kg aplikovanej intravenózne počas 2 po sebe idúcich dní pred podaním infúzie CD34⁺. Štyri osoby predtým podstúpili neúspešnú transplantáciu kmeňových buniek od haploidentického darcu a 15 z 18 osôb predtým podstúpilo enzýmovú substitučnú liečbu hovädzou adenosíndeaminázou modifikovanou polyetylén glykolom (polyethylene-glycol-modified bovine adenosine deaminase, PEG-ADA). U pacientov, ktorí boli predtým liečení PEG-ADA, sa jej podávanie ukončilo 10 až 22 dní pred liečbou Strimvelisom. Medián veku populácie v programe klinického vývoja bol 1,7 roka (rozmedzie 0,5 až 6,1) a 61 % tvorili osoby mužského pohlavia. Osemdesiattri percent tvorili belosi (56 % kaukazského/európskeho pôvodu a 28 % arabského/severoafričského pôvodu), 11 % tvorili Afroameričania/Afričania a 6 % tvorili Ázijci.

Pacienti liečení v pivotnej štúdií

Účinnosť Strimvelisu sa hodnotila v 3-ročnej otvorenej, prospektívnej štúdií u detí, ktoré nemali HLA-zhodného súrodeneckého darcu kmeňových buniek a ktoré nedosiahli dostatočnú odpoveď na liečbu PEG-ADA, ktoré takúto liečbu netolerovali, alebo pre ktoré nebola dostupná.

Výsledky po 3 rokoch získané u pacientov liečených v pivotnej štúdií sú uvedené v tabuľke 1. Liečba Strimvelisom viedla k 100 % miere prežívania po 3 rokoch po liečbe, k zníženiu výskytu závažných infekcií, k zvýšeniu počtu T-lymfocytov (CD3⁺) a všetky osoby mali po liečbe hladiny deoxyadenozínového nukleotidu v erytrocytoch venóznej krvi (red blood cell deoxyadenosine nucleotide, RBC dAXP) nižšie ako patologické hladiny (> 100 nmol/ml).

Tabuľka 1. Výsledky po 3 rokoch získané v ITT populácii v pivotnej štúdií*

Cieľový ukazovateľ	Východiskový stav/Pred liečbou ^a	3. rok/3 roky po liečbe ^b
Prežívanie n %	Neaplikovateľné	12 100 %
Závažné infekcie n Výskyt závažných infekcií na osoborok pozorovania (95 % interval spoľahlivosti)	12 1,10 (0,74 - 1,58)	12 0,429 ^c (0,24 - 0,72)
Počet T-lymfocytov (x 10 ⁶ /l) n medián (rozmedzie)	11 88,0 (19 - 2 718)	11 828,0 (309 - 2 458)
% osôb s hladinou RBC dAXP vo venózne krvi < 100 nmol/ml po podaní Strimvelisu ^d n %	Neaplikovateľné ^e	11 100 %

*Vrátane údajov získaných u jedného pacienta po intervencii s PEG-ADA [\geq 3-mesačná liečba] alebo transplantácii hematopoetických kmeňových buniek.

^a Na základe celého predliečebného obdobia pokiaľ ide o závažné infekcie (údaje získané retrospektívne) a na základe údajov získaných na vstupnej (baseline) návšteve pokiaľ ide o počet T-lymfocytov. U pacienta č. 10 nebol k dispozícii údaj o východiskovom počte T-lymfocytov.

^b Na základe 3-ročného poliečebného obdobia pokiaľ ide o prežívanie a závažné infekcie a na základe údajov získaných na kontrolnej návšteve v 3. roku pokiaľ ide o počet T-lymfocytov a hladinu dAXP. Pacient č. 8 ukončil účasť v štúdií pred absolvovaním kontrolnej návštevy v 3. roku, a preto sa u neho nezískali žiadne údaje o počte T-lymfocytov a hladine dXAP.

^c Závažné infekcie sú infekcie, ktoré vyžadujú hospitalizáciu alebo predĺženie hospitalizácie. Z výpočtu bolo vylúčené obdobie 3-mesačnej hospitalizácie nasledujúcej bezprostredne po génovej terapii.

^d dAXP=dAMP+dADP+dATP. Výsledky hladiny dAXP sú založené na analýze respondérov (t. j. pacientov odpovedajúcich na liečbu) týkajúcej sa percenta pacientov po génovej terapii, ktorí splnili definíciu adekvátnej metabolickej detoxikácie, preto je východisková hodnota neaplikovateľná.

^e 9 z 11 (82 %) pacientov malo východiskovú hladinu dAXP < 100 nmol/ml. Všetci títo pacienti boli predtým liečení PEG-ADA.

Funkcia T-lymfocytov: U pacientov liečených v pivotnej štúdií sa preukázala proliferácia T-lymfocytov v odpovedi na stimuláciu protilátkami proti CD3 (medián 62 629 cpm, rozmedzie 4 531 až 252 173) a fytohemaglutinínom (medián 140 642 cpm, rozmedzie 11 119 až 505 607) po 1 roku po génovej terapii a odpoveď na uvedenú stimuláciu sa udržala až do 3. roku. Zistenia, že hodnota TREC (T cell receptor excision circles; t. j. excízne kruhy preusporiadania T-bunkového receptora) v lymfocytoch periférnej krvi sa v porovnaní s jej východiskovou hodnotou zvýšila (medián 141, rozmedzie 56 až 1 542 kópií/100 ng DNA) po 1 roku a udržala sa do 3. roku po liečbe a že u všetkých osôb sa preukázali polyklonálne V-beta reťazce v jednom alebo vo viacerých hodnotených obdobiach po génovej terapii, poskytujú ďalšie podporné dôkazy o vývoji funkčných T-lymfocytov.

Funkcia B-lymfocytov: Všetkých 12 osôb liečených v pivotnej štúdií dostávalo liečbu IVIG v čase skríningu a u 7 osôb (58 %) bolo používanie IVIG ukončené počas 0- až 3-ročného sledovania po génovej terapii.

Dlhodobé sledovanie

U všetkých 12 osôb liečených v pivotnej štúdií a tiež u 18 osôb zahrnutých do integrovanej analýzy sa pozorovala 100 % miera prežívania, pričom medián trvania sledovania bol približne 7 rokov.

V populácii z pivotnej štúdie bolo prežívanie bez potreby intervencie (definované ako prežívanie bez potreby znovuzavedenia dlhodobej (≥ 3 -mesačnej) liečby PEG-ADA, alebo bez potreby transplantácie kmeňových buniek) 92 % (11/12 osôb) (82 % (14/17 osôb) v integrovanej populácii). U jednej osoby liečenej v pilotnej štúdií neboli k dispozícii údaje o znovuzavedení liečby PEG-ADA, a preto bola vylúčená z analýzy prežívania bez potreby intervencie v integrovanej populácii. Dlhodobá liečba PEG-ADA (trvajúca nepretržite dlhšie ako 3 mesiace) sa zaviedla u troch osôb; dve z týchto osôb následne podstúpili transplantáciu kmeňových buniek od zhodného súrodeneckého darcu a jedna osoba zotrvala na dlhodobej liečbe PEG-ADA. U ďalšej osoby bolo potrebné dočasne trvajúce podávanie PEG-ADA kvôli autoimunitnej nežiaducej udalosti (pozri časť 4.4).

U pacientov, ktorí boli liečení v pivotnej štúdií, výskyt závažných infekcií klesal počas celého obdobia sledovania (tabuľka 2).

Tabuľka 2. Výskyt závažných infekcií na osoborok expozície (populácia z pivotnej štúdie)*

	Pred liečbou	Po liečbe								Celkovo
		0,33 - 1	> 1 - 2	> 2 - 3	> 3 - 4	> 4 - 5	> 5 - 6	> 6 - 7	> 7 - 8	
Časové obdobie (roky)	n/a									
Počet osôb	12	12	11	11	11	11	9	7	3	12
Počet závažných infekcií	29	6	3	0	2	0	1	0	0	12
Počet závažných infekcií na osoborok	1,10	0,63	0,27	0,00	0,18	0,00	0,12	0,00	0,00	0,17

* S vylúčením údajov získaných u jedného pacienta v čase intervencie s PEG-ADA (≥ 3 -mesačná liečba) alebo transplantácie hematopoetických kmeňových buniek. n/a - neaplikovateľné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Strimvelis je autológa bunková terapia. Povaha Strimvelisu je taká, že konvenčné štúdie zamerané na farmakokinetiku, absorpciu, distribúciu, metabolizmus a elimináciu nie sú aplikovateľné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Reprodukčné a vývojové štúdie sa neuskutočnili.

Vykonala sa 4-mesačná biodistribučná štúdia na myšiach. CD34⁺ bunky získané z pupočníkovej krvi zdravých ľudí, ktoré boli transdukované vektorom použitým na výrobu Strimvelisu, boli intravenózne podané myšiam po prípravnom režime s busulfánom. U väčšiny myší sa do konca štúdie preukázala rekonštitúcia hematopoetického systému. Nízke hladiny ľudských buniek a sekvencie vektora sa zistili aj v nehematopoetických orgánoch, čo je v zhode s prítomnosťou krvi obsahujúcej transdukované ľudské bunky. Nevyskytli sa žiadne nežiaduce účinky na prežívanie, hematologické parametre alebo na histopatológiu hlavných orgánov, okrem úbytku telesnej hmotnosti a atrofie semenníkov a vaječníkov, ktoré súviseli s podávaním busulfánu.

Štúdie karcinogenity sa neuskutočnili, pretože nebol k dispozícii žiadny adekvátny zvierací model na hodnotenie tumorogénneho potenciálu Strimvelisu z dôvodu nemožnosti dosiahnuť dlhodobé uchytienie transdukovaných buniek u myší.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

6 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri 15 - 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

50 ml etylénvinylacetátový (EVA) infúzny vak s adaptérom s hrotom a konektorom typu luer uzatvoreným uzáverom so závitom typu luer lock, zabalený v opakovane použiteľnom vonkajšom obale.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Strimvelis sa dopraví priamo do zdravotníckeho zariadenia, kde sa bude podávať infúzia. Infúzny(-e) vak(-y) sa nachádza(-jú) vo vnútri uzatvoreného vonkajšieho obalu. Vaky sa musia uchovávať vo vonkajšom obale, až kým nenastane čas na ich použitie.

Strimvelis je určený výlučne na autológne použitie. Pred podaním infúzie sa musí identita pacienta zhodovať so základnými jedinečnými informáciami o pacientovi uvedenými na vnútornom a/alebo vonkajšom obale.

Jemne pretrepte obsah infúzneho vaku, aby sa znovu rozptýlili akékoľvek zhluky buniek, podajte pomocou transfúznej súpravy s filtrom, aby sa odstránili akékoľvek zostávajúce zhluky buniek.

Tento liek obsahuje geneticky modifikované bunky. Majú sa dodržiavať príslušné národné smernice o biologickej bezpečnosti (pozri časť 4.2).

Strimvelis nie je testovaný na prítomnosť pôvodcov prenosných infekčných ochorení. Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú so Strimvelisom, preto majú prijať náležité opatrenia, aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných ochorení.

Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do styku so Strimvelisom, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na biologickú bezpečnosť.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1097/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. mája 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milano
Taliansko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milano
Taliansko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Strimvelisu na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) musí dohodnúť s kompetentnou národnou autoritou na obsahu a forme edukačných materiálov pre rodičov/zákonných zástupcov a zdravotníckych pracovníkov, na podrobnostiach lekárskeho predpisu s obmedzením predpisovania a na formulári kontrolovaného prístupu/súhlasu s podaním lieku, vrátane komunikačných médií, distribučných modalít a akýchkoľvek ďalších aspektov programu.

Strimvelis sa bude podávať v špecializovanom transplantáčnom centre a budú ho podávať lekári, ktorí majú predchádzajúce skúsenosti s liečbou a manažmentom pacientov s ADA-SCID a s použitím liekov obsahujúcich autológne CD34⁺ bunky na génovú terapiu *ex vivo*. Pred začatím liečby sa vyžaduje vyplnený formulár súhlasu s podaním lieku.

Edukačné materiály sa majú zaoberať nasledovnými obavami súvisiacimi s bezpečnosťou lieku/kľúčovými informáciami: Autoimunita, Neúspešná odpoveď na génovú terapiu, Malignita v dôsledku inzerčnej onkogenézy (napr. leukémia, myelodysplázia).

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná toto opatrenie:

Popis	Termín vykonania
<p>Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): Aby sa preskúmala dlhodobá bezpečnosť a účinnosť génovej terapie Strimvelisom, držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná dlhodobú prospektívnu, neintervenčnú pozorovaciu štúdiu s využitím údajov z registra pacientov s ťažkým kombinovaným imunodeficitom spôsobeným deficitom adenosín-deaminázy (ADA-SCID), ktorí boli liečení Strimvelisom, a predloží výsledky tejto štúdie. Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa pri pozorovaní bude zameriavať na riziko imunogenity, inzerčnú mutagenézu a onkogenézu ako aj na hepatálnu toxicitu. Držiteľ rozhodnutia o registrácii posúdi výskyt angioedému, anafylaktických reakcií, systémových alergických príhod a závažných kožných nežiaducich reakcií v období pozorovania, najmä u pacientov, u ktorých sa nedosiahla úspešná odpoveď na liečbu a ktorí podstúpili enzýmovú substitučnú liečbu (ERT) alebo transplantáciu kmeňových buniek (SCT). Držiteľ rozhodnutia o registrácii bude tiež hodnotiť prežívanie bez potreby intervencie.</p>	<p>Držiteľ rozhodnutia o registrácii naplánuje zahrnutie pravidelných priebežných správ z registra do PSUR a poskytne priebežné správy zo štúdie každé 2 roky až do ukončenia registra. Priebežné správy z registra budú predkladané každé 2 roky. Záverečná správa z klinickej štúdie bude predložená po tom, ako 50. pacient absolvuje kontrolnú</p>

	návštevu v 15. roku; Q4 2037.
--	-------------------------------------

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Strimvelis 1 - 10 miliónov buniek/ml infúzna disperzia.

2. LIEČIVO

Autológna bunková frakcia obohatená o CD34⁺ bunky, ktorá obsahuje CD34⁺ bunky transdukované retrovírusovým vektorom, ktorý kóduje sekvenciu cDNA ľudskej ADA, s koncentráciou 1 - 10 miliónov CD34⁺ buniek/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj chlorid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia.

Počet infúzných vakov:

Celkový počet buniek: x 10⁶

CD34⁺ bunky/kg: x 10⁶

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútrožilové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Len na autológne použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Exp.: {DD MMM RR} {hh:mm}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce pri 15 - 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje geneticky modifikované bunky.
Nepoužitý liek sa musí zlikvidovať v súlade s národnými smernicami o biologickej bezpečnosti.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/16/1097/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Č. šarže:
ID pacienta:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INFÚZNY VAK**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Strimvelis 1 - 10 miliónov buniek/ml infúzna disperzia.
Na vnútrožilové použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Exp.: {DD MMM RR} {hh:mm}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Č. šarže:
ID pacienta:
Počet vakov:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

Celkový počet buniek: x 10⁶
CD34⁺ bunky/kg: x 10⁶

6. INÉ

Len na autológne použitie.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre pacienta alebo zákonného zástupcu

Strimvelis 1 - 10 miliónov buniek/ml infúzna disperzia

Autológna bunková frakcia obohatená o CD34⁺ bunky, ktorá obsahuje CD34⁺ bunky transdukované retrovírusovým vektorom, ktorý kóduje sekvenciu cDNA ľudskej ADA

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám (alebo vášmu dieťaťu) podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás (alebo u vášho dieťaťa) vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Váš lekár vám poskytne pohotovostnú kartu pacienta. Pozorne si ju prečítajte a riadte sa pokynmi, ktoré sú na nej uvedené. Pohotovostnú kartu pacienta vždy ukážte lekárovi alebo zdravotnej sestře, keď ich navštívite alebo keď prídete do nemocnice.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Strimvelis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám (alebo vášmu dieťaťu) podajú Strimvelis
3. Ako sa Strimvelis podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Strimvelis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Strimvelis a na čo sa používa

Strimvelis je typom lieku nazývaným **génová terapia**.

Strimvelis sa používa na liečbu závažného ochorenia známeho pod skratkou **ADA-SCID** (*Adenosine Deaminase-Severe Combined Immune Deficiency*, t. j. ťažký kombinovaný imunodeficit spôsobený deficitom adenzín-deaminázy). Pri tomto ochorení imunitný systém správne nefunguje a nedokáže chrániť telo pred infekciami. U ľudí s ADA-SCID sa netvorí dostatočné množstvo enzýmu nazývaného *adenozín-deamináza* (ADA), pretože majú chybný gén, ktorý je zodpovedný za tvorbu tohto enzýmu.

Strimvelis sa používa na liečbu ADA-SCID v prípade, keď u pokrvného príbuzného nie je vhodná zhoda na darovanie kmeňových buniek z jeho kostnej drene na transplantáciu.

Strimvelis sa vyrobí špeciálne pre každého pacienta, pričom sa použijú pacientove vlastné bunky z kostnej drene. Účinkuje tým, že vloží nový gén do kmeňových buniek z kostnej drene, aby mohli tvoriť ADA.

Strimvelis sa podáva po kvapkách (*infúziou*) do žily (*vnútrožilovo*). Viac informácií o tom, čo sa udeje pred liečbou a počas liečby, si pozrite v časti 3, *Ako sa Strimvelis podáva*.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám (alebo vášmu dieťaťu) podajú Strimvelis

Pre niektoré osoby Strimvelis nie je vhodný

Strimvelis sa nesmie podať, ak vy (alebo vaše dieťa):

- ste **alergický** na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (*uvedených v časti 6*)
- máte alebo ste mali typ **rakoviny** nazývaný *leukémia* alebo *myelodysplázia*
- máte pozitívny výsledok vyšetrenia na prítomnosť **vírusu HIV alebo nejakých iných infekcií** (váš lekár vás o tom bude informovať)
- ste už boli liečení **génovou terapiou**

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám (alebo vášmu dieťaťu) podajú tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Strimvelis je vyrobený špeciálne z pacientových vlastných buniek. Nikdy sa nesmie podať nikomu inému.

Vloženie nového génu do DNA by mohlo zapríčiniť leukémiu. V klinických skúšaníach s génovou terapiou používanou na iné ochorenia (nie na ADA-SCID) sa u niektorých pacientov rozvinula leukémia alebo iné typy rakoviny krvi. Toto sa nepozorovalo u žiadneho pacienta liečeného Strimvelisom; váš lekár však dostal odporúčanie, aby vás (alebo vaše dieťa) počas dlhodobého sledovania kontroloval kvôli akýmkoľvek prejavom leukémie.

Po liečbe Strimvelisom nebudete môcť (alebo vaše dieťa nebude môcť) v budúcnosti darovať krv, orgány alebo tkanivá. Dôvodom je, že Strimvelis je liekom na génovú terapiu.

Ked' liečbu Strimvelisom nie je možné dokončiť

V niektorých prípadoch nemusí byť možné pokračovať v plánovanej liečbe Strimvelisom. Existuje niekoľko dôvodov, prečo by sa to mohlo stať, napríklad:

- ak sa vyskytol problém v čase odoberania buniek na výrobu lieku
- ak sa nezískal dostatočný počet správneho typu buniek na výrobu lieku
- ak došlo ku kontaminácii lieku v priebehu jeho výroby
- ak došlo k omeškaniu pri dodávke lieku na kliniku, kde sa liečba vykonáva.

V takýchto prípadoch vám (alebo vášmu dieťaťu) lekár podá náhradné kmeňové bunky zo záložnej vzorky, ktorá bola odobraná a uschovaná pred začiatkom liečby (*pozri aj časť 3, Ako sa Strimvelis podáva*).

Môžete potrebovať ďalšiu liečbu

Strimvelis je podrobený celej škále testov predtým, ako sa použije. Pretože sa podáva krátko po jeho výrobe, konečné výsledky niektorých z týchto testov nebudú k dispozícii predtým, ako sa liek podá. Ak testy preukážu čokoľvek, čo by na vás (alebo na vaše dieťa) mohlo mať vplyv, lekár vás bude náležitým spôsobom liečiť.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako vám podajú tento liek. Strimvelis vám nemá byť podaný, ak ste tehotná. Ak je možné, že by ste mohli otehotnieť, musíte používať bariérovú antikoncepciu (akou sú napríklad prezervatívy) počas liečby a aspoň 6 mesiacov po nej.

Strimvelis vám nemá byť podaný, ak dojčíte. Nie je známe, či zložky Strimvelisu môžu prechádzať do materského mlieka.

Strimvelis obsahuje sodík

Tento liek obsahuje približne 3,5 mg sodíka na mililiter. U pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka to má byť brané do úvahy.

3. Ako sa Strimvelis podáva

Strimvelis sa podáva po kvapkách (*infúziou*) do žily (*vnútrožilovo*). Môže sa podávať iba v špecializovanej nemocnici a môže ho podávať iba lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s ADA-SCID a s použitím tohto typu lieku.

Strimvelis je možné vyrobiť len vtedy, ak lekár môže odobrať dostatočný počet správneho typu buniek z pacientovej vlastnej kostnej drene.

Ešte pred výrobou Strimvelisu vám (alebo vášmu dieťaťu) lekár urobí vyšetrenia, aby sa uistil, že nie ste (že vaše dieťa nie je) nosičom niektorých infekcií (pozri časť 2).

Odoberajú sa dve vzorky

Lekár odoberie dve vzorky kmeňových buniek z kostnej drene pred plánovanou liečbou:

- **záložnú vzorku**, aspoň 3 týždne pred liečbou. Táto vzorka bude uschovaná, aby sa pacientovi mohli podať náhradné kmeňové bunky, ak Strimvelis nie je možné podať alebo by neúčinkoval (*pozri „Keď liečbu Strimvelisom nie je možné dokončiť“ v časti 2*)
- **liečebnú vzorku**, 4 až 5 dní pred liečbou. Použije sa na výrobu Strimvelisu tak, že sa do buniek vloží nový gén.

Pred liečbou Strimvelisom a počas nej

Kedy	Čo sa urobí	Prečo
Aspoň 3 týždne pred liečbou	Odoberie sa záložná vzorka kmeňových buniek	aby sa uschovala ako záloha (<i>pozri vyššie</i>)
Približne 4 až 5 dní pred liečbou	Odoberie sa liečebná vzorka kmeňových buniek	aby sa vyrobil Strimvelis (<i>pozri vyššie</i>)
3 dni a 2 dni pred liečbou	Liek nazývaný busulfán sa podáva štyrikrát denne počas dvoch dní (celkovo 8 dávok)	aby sa kostná dreň pripravila na podanie Strimvelisu
Približne 15 až 30 minút pred liečbou	Môže sa podať antihistamínový (protialergický) liek	aby sa znížila pravdepodobnosť, že u vás vznikne reakcia na infúziu
Strimvelis sa podá...	infúziou do žily. Bude to trvať približne 20 minút	

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého. Vedľajšie účinky označené * môžu súvisieť s busulfánom.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10 osôb**:

- vodnatý výtok z nosa alebo upchatý nos (*alergická nádcha*)
- pískavé dýchanie, ťažkosti s dýchaním (*astma*)
- zapálená svrbivá pokožka (*atopická dermatitída, ekzém*)
- zvýšená teplota (*pyrexia*)
- znížená činnosť štítnej žľazy (*hypotyreóza*)
- vysoký krvný tlak (*hypertenzia*)*
- pokles počtu červených alebo bielych krviniek (*anémia, neutropénia*)*
- zvýšenie množstva pečenejých enzýmov*
- pozitívne výsledky krvného vyšetrenia na prítomnosť *antinukleárných protilátok*

Ak máte akékoľvek otázky ohľadom príznakov alebo vedľajších účinkov, alebo ak vás nejaké príznaky znepokojujú

→ **obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.**

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 10 osôb**. Všetky sú zapríčinené tým, že sa imunitný systém stáva nadmerne aktívnym a napáda tkanivá vlastného tela.

- červené alebo purpurové bodky na koži, krvácanie pod kožou (*imunitná trombocytopenická purpura*)
- zápal štítnej žľazy (*autoimunitná tyreoiditída*)
- slabosť a bolesť v nohách a rukách (*Guillainov-Barrého syndróm*)
- zápal pečene (*autoimunitná hepatitída*)
- znížený počet krvných buniek (*autoimunitná hemolytická anémia, autoimunitná aplastická anémia*)
- pozitívne výsledky krvných vyšetrení na prítomnosť *antineutrofilových cytoplazmatických protilátok a protilátok proti hladkému svalstvu*

Ak máte akékoľvek otázky ohľadom príznakov alebo vedľajších účinkov, alebo ak vás nejaké príznaky znepokojujú

→ **obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.**

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Strimvelis

Tento liek uchovávajúte mimo dohľad a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie (EXP), ktorý je uvedený na označení obalu a na označení infúzneho vaku.

Uchovávajúte pri 15 - 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Keďže tento liek podá lekár, on je zodpovedný za správnu likvidáciu lieku. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Strimvelis obsahuje

- Liečivo je autológa (pacientova vlastná) bunková frakcia obohatená o CD34⁺ bunky, ktorá obsahuje CD34⁺ bunky transdukované retrovírusovým vektorom, ktorý kóduje sekvenciu cDNA ľudskej ADA. Koncentrácia je 1 - 10 miliónov CD34⁺ buniek/ml.
- Ďalšie zložka je chlorid sodný (*pozri časť 2, Strimvelis obsahuje sodík*).

Ako vyzerá Strimvelis a obsah balenia

Strimvelis je zakalená až číra, bezfarebná až ružová infúzna disperzia buniek, ktorá sa dodáva v jednom alebo viacerých infúzných vakoch. Infúzne vaky sa dodávajú v uzatvorenom obale.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milano
Taliansko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Strimvelis sa dopraví priamo do zdravotníckeho zariadenia, kde sa bude podávať infúzia. Infúzny(-e) vak(-y) sa nachádza(-jú) vo vnútri uzatvoreného vonkajšieho obalu. Vaky sa musia uchovávať vo vonkajšom obale, až kým nenastane čas na ich použitie.

Strimvelis je určený výlučne na autológne použitie. Pred podaním infúzie sa musí identita pacienta zhodovať so základnými jedinečnými informáciami o pacientovi uvedenými na infúznom(-ych) vaku(-och) a/alebo na vonkajšom obale.

Jemne pretrepte obsah infúzneho vaku, aby sa znovu rozptýlili akékoľvek zhluky buniek, podajte pomocou transfúznej súpravy s filtrom, aby sa odstránili akékoľvek zostávajúce zhluky buniek.

Po podaní sa má na prepláchnutie vaku použiť 50 ml injekčná striekačka naplnená fyziologickým roztokom.

Tento liek obsahuje geneticky modifikované bunky. Majú sa dodržiavať príslušné národné smernice o biologickej bezpečnosti.

Strimvelis nie je testovaný na prítomnosť pôvodcov prenosných infekčných ochorení. Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú so Strimvelisom, preto majú prijať náležité opatrenia, aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných ochorení.

Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do styku so Strimvelisom, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na biologickú bezpečnosť.