

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Strimvelis 1-10 milijonov celic/ml disperzija za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Avtologna, s CD34⁺ obogatena celična frakcija s celicami CD34⁺, transduciranimi z retrovirusnim vektorjem, ki kodira zaporedje človeške adenozin deaminaze (ADA) cDNA iz človeških hematopoetskih matičnih/predhodniških celic (CD34⁺).

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Končna oprema zdravila je ena ali več vrečk iz etilenvinilacetata (EVA), ki vsebujejo avtologno, s CD34⁺ obogateno celično frakcijo s celicami CD34⁺, transduciranimi z retrovirusnim vektorjem, ki kodira zaporedje človeške ADA cDNA.

Kvantitativne informacije o celicah CD34⁺/kg in celotni vsebnosti celic v zdravilu so navedene na nalepkah vsake serije. Koncentracija je 1-10 milijonov celic CD34⁺/ml.

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 0,15 mmol natrija na mililiter (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za infundiranje

Motna do bistra, brezbarvna do rožnata disperzija celic.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Strimvelis je indicirano za zdravljenje bolnikov s hudo kombinirano imunsko pomanjkljivostjo zaradi pomanjkanja adenozin deaminaze (ADA-SCID), za katere ni na voljo primerne, po humanem levkocitnem antigenu sorodnega (HLA-usklajenega) dajalca matičnih celic (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Strimvelis je treba uporabljati v specialističnem transplantacijskem centru; dati ga mora zdravnik, ki ima predhodne izkušnje z zdravljenjem in vodenjem bolnikov z ADA-SCID ter z uporabo avtoloških zdravil CD34⁺ za gensko zdravljenje *ex vivo*. Zdravilo Strimvelis se sme uporabiti le po posvetu z bolnikom in/ali njegovo družino. Pričakovano je, da se bolniki vključijo v register po zdravljenju in bodo dolgoročno spremljani.

Potreben je rezervni vzorec matičnih celic CD34⁺ z vsaj 1 milijonom celic CD34⁺ na kilogram. Ta vzorec je treba bolnikom odvzeti vsaj 3 tedne pred zdravljenjem z zdravilom Strimvelis. Rezervni vzorec matičnih celic je potreben za rešilno zdravljenje v primeru neuspešne izdelave zdravila, neuspešne presaditve ali dolgotrajne aplazije kostnega mozga po zdravljenju z zdravilom Strimvelis.

Pri bolniku mora biti mogoč odvzem ustreznih celic CD34⁺ za pridobitev najmanj 4 milijonov prečiščenih celic CD34⁺/kg, potrebnih za izdelavo zdravila Strimvelis.

Zdravilo Strimvelis je namenjeno le za avtologno uporabo (glejte poglavje 4.4).

Pred infundiranjem je treba potrditi, da se bolnikova identiteta ujema s ključnimi edinstvenimi bolnikovimi informacijami na infuzijski vrečki/infuzijskih vrečkah zdravila Strimvelis in/ali zunanjem vsebniku (glejte poglavje 4.4 in 6.6).

Predpriprava pred zdravljenjem

Priporočena je intravenska uporaba busulfana v odmerku 0,5 mg/kg na 6 ur dva dni zapored in z začetkom tri dni pred uporabo zdravila Strimvelis. Celotni odmerek busulfana je 4 mg/kg, razdeljen na 8 odmerkov po 0,5 mg/kg. Koncentracijo busulfana v plazmi je treba izmeriti vsak dan po prvem odmerku z zaporednim vzorčenjem krvi in uporabo ustrezne metode. Če AUC busulfana preseže 4000 nanogramov/ml*h (974 μmol/l*min), je treba odmerek ustrezno zmanjšati glede na AUC.

Premedikacija

Od 15 do 30 minut pred infuzijo zdravila Strimvelis je priporočljivo uporabiti intravenski antihistaminik.

Odmerjanje

Priporočeni razpon odmerkov zdravila Strimvelis je od 2 do 20 milijonov celic CD34⁺/kg.

Če zdravilo vsebuje manj kot 2 milijona celic CD34⁺/kg, se mora lečeči zdravnik odločiti, ali bo nadaljeval z dajanjem, upošteva individualno oceno koristi in tveganja. V kliničnih preskušanjih so opažali neuspeh zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih z < 2 milijonoma celic CD34⁺/kg.

Zdravilo Strimvelis je treba uporabiti samo enkrat.

Posebne populacije bolnikov

Starejši bolniki

Zdravilo Strimvelis ni namenjeno za uporabo pri bolnikih, starejših od 65 let, in v tej starostni skupini ni raziskano.

Okvara ledvic

Zdravilo Strimvelis ni raziskano pri bolnikih z okvaro ledvic. Predvidoma odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara jeter

Zdravilo Strimvelis ni raziskano pri bolnikih z okvaro jeter. Predvidoma odmerka ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Strimvelis pri otrocih, mlajših od 6 mesecev ali starejših od 6 let in 1 meseca, nista bili ugotovljeni (glejte poglavje 4.4). Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Strimvelis je namenjeno za intravensko infundiranje.

Uporabiti je treba komplet za dajanje transfuzije s filtrom. Uporabiti je dovoljeno le filtre, namenjene za uporabo s transfuzijskimi kompleti, da bi preprečili nenamerno odstranitev celic iz zdravila.

Hitrost infundiranja ne sme preseči 5 ml/kg/uro. Čas dajanja je približno 20 minut (glejte poglavje 6.6). Po uporabi je treba vrečko izprati s 50-ml brizgo s fiziološko raztopino.

Previdnostni ukrepi pred ravnanjem z zdravilom in dajanjem zdravila

To zdravilo vsebuje genetsko spremenjene celice. Upoštevati je treba lokalne smernice o biološki varnosti, ki veljajo za takšna zdravila (glejte poglavje 6.6).

Zdravilo Strimvelis ni testirano za prenosljive infekcijske povzročitelje. Zdravstveni delavci, ki imajo opravka z zdravilom Strimvelis, morajo zato upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe za preprečitev prenosa infekcijskih bolezni.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Levkemija ali mielodisplazija trenutno ali kdaj v preteklosti.

Pozitiven test za virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV) ali prisotnost katerega koli drugega prenosljivega infekcijskega povzročitelja, navedenega v veljavni Direktivi EU o tkivih in celicah pred odvzemom kostnega mozga.

Anamneza predhodnega genskega zdravljenja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Strimvelis je namenjeno izključno za avtologno uporabo in ga nikdar ne sme dobiti noben drug bolnik razen prvotnega dajalca celic CD34⁺.

V nekaterih primerih bolnik ne more dobiti zdravila Strimvelis zaradi težav pri izdelavi. Po obvestilu o tem bo lečeči zdravnik morda moral ustrezno prilagoditi bolnikov program zdravljenja (tj. končati predpripravo z busulfanom in/ali uporabiti zdravljenje z rezervnimi matičnimi celicami, če je to primerno).

Rezultati kontrole kakovosti druge faze so na voljo šele po infundiranju zdravila. Če bodo po infundiranju zdravila Strimvelis ugotovljeni klinično pomembni problemi s kakovostjo, na primer rezultati zunaj specifikacij, bo lečeči zdravnik o tem obveščen. Zdravnik mora bolnika nadzorovati in/ali zdraviti, kot je potrebno.

Zdravilo Strimvelis je treba previdno uporabljati pri bolnikih, starejših od 6 let in 1 meseca, ali mlajših od 6 mesecev, ker iz kliničnih preskušanj ni podatkov o bolnikih zunaj tega starostnega obdobja. Starejši bolniki imajo praviloma manjšo zmožnost odvzema velikega števila celic CD34⁺; to lahko pomeni, da starejših bolnikov ni mogoče zdraviti. Na uspešno nastajanje celic T po zdravilu Strimvelis verjetno vpliva tudi rezidualno delovanje timusa, ki je lahko pri starejših otrocih okrnjeno. O uporabi zdravila Strimvelis pri bolnikih, ki so starejši, kot so bili raziskani, je treba pazljivo razmisliti in jo pridržati le za primere, ko so izčrpane vse druge smiselne možnosti zdravljenja.

Bolnike s predhodno pozitivnim izvidom na prisotnost virusa hepatitisa C, lahko zdravimo z zdravilom Strimvelis, če je z uporabo testa za nukleinske kisline z mejo določljivosti ≤ 15 IE/ml, dokazana odsotnost potekajoče okužbe. Negativni rezultati testiranja, so potrebni za vsaj 3 zaporedne teste v obdobju najmanj 4 tednov po zaključku zdravljenja za okužbo z virusom hepatitisa C, pri čemer se končni test opravi največ tri dni pred odvzemom celic.

Zdravilo Strimvelis je treba previdno uporabljati pri bolnikih, preobčutljivih na aminoglikozide ali albumin govejega seruma.

Po zdravljenju z zdravilom Strimvelis ni bilo zabeleženih primerov levkemije ali mielodisplazije. Vendar pa so bili v primerljivih preskušanjih genskega zdravljenja pri Wiskott-Aldrichevem sindromu, X-SCID in kronični granulomatozni bolezni dokumentirani primeri vstavitve vektorja v kromosomske regije, predhodno povezane z levkemijo. Znotraj ali ob CCND2 in LMO2 so bila ugotovljena retrovirusna insercijska mesta (RIS – *retroviral insertion sites*) in po zdravljenju z zdravilom Strimvelis obstaja možno tveganje za levkemično transformacijo. Bolnike je priporočljivo dolgoročno nadzorovati s pregledi vsaj enkrat na leto prvih 11 let in potem 13. in 15. leto po zdravljenju z zdravilom Strimvelis; pregledi morajo obsegati celotno krvno sliko z diferencialno krvno sliko, biokemične preiskave in meritev tiroideo stimulirajočega hormona.

Dolgoročni vplivi zdravljenja z zdravilom Strimvelis na ADA-SCID in trajnost odziva niso znani (glejte poglavje 5.1).

Bolnike je treba natančno nadzorovati glede hudih in oportunističnih okužb, parametrov imunske obnove in potrebe po nadomestnem intravenskem imunoglobulinu (IVIG); če ni odziva, je priporočljivo pod zdravniškim nadzorstvom uvesti druge načine zdravljenja ADA-SCID.

Opisani so bili primeri neuspešnega zdravljenja z zdravilom Strimvelis. Nekateri bolniki so morali znova začeti uporabljati dolgoročno nadomestno zdravljenje z encimom in/ali opraviti presaditev matičnih celic (glejte poglavje 5.1).

Neimunološke manifestacije ADA-SCID se lahko ne odzovejo na zdravilo Strimvelis.

Imunogenega testiranja z zdravilom Strimvelis niso izvedli.

Bolnikom se lahko pojavi avtoimunost. 67 % (12 od 18) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Strimvelis, je imelo ali avtoimunska protitelesa ali druge manifestacije (npr. avtoimunska trombocitopenijo, avtoimunsko aplastično anemijo, avtoimunski hepatitis ali Guillain-Barréjev sindrom) (glejte poglavje 4.8).

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Strimvelis, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv ali celic za presaditev kadarkoli v prihodnosti. Ta informacija je navedena na opozorilni kartici bolnika.

Število limfocitov T (CD3+) in NK (CD56+) se je po zdravljenju z zdravilom Strimvelis izboljšalo. Mediani vrednosti 3 leta po genskem zdravljenju sta bili pod normalnim območjem. Priporočljivo je stalno spremljanje. Opisani so bili primeri kožnih papilomov, nenormalne elektroforeze beljakovin v serumu ter po en primer lipofibroma, pljučne mase in zmanjšanja repertoarja T-celic V beta. Vzročna povezanost z zdravilom ni bila ugotovljena.

Poročali so o neželenih učinkih, povezanih z uporabo centralnih venskih katetrov (npr. resne okužbe centralnega venskega katetra in tromboza v njem). Bolnike je treba natančno nadzorovati glede možnih dogodkov, povezanih s katetrom.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 0,15 mmol natrija na ml. To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z omejitvijo natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Ni pričakovati, da bi zdravilo Strimvelis medsebojno delovalo z družino jetrnega citokroma P-450 ali s prenašalci zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ker se zdravilo Strimvelis uporablja po predpripravi z busulfanom, morajo bolnice v rodni dobi uporabljati zanesljivo pregradno kontracepcijsko zaščito med uporabo zdravila Strimvelis in vsaj še 6 mesecev potem.

Nosečnost

Kliničnih podatkov o izpostavljenih nosečnostih ni.

Študij škodljivega učinka na sposobnost razmnoževanja in razvojne toksičnosti niso izvedli.

Zdravila Strimvelis se ne sme uporabljati med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Strimvelis izloča v materinem mleku. Vpliva uporabe zdravila Strimvelis pri materah na dojene dojenčke niso raziskali.

Zdravila Strimvelis se ne sme dajati ženskam, ki dojijo.

Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila Strimvelis na plodnost pri človeku ni. V študijah na živalih niso ocenili učinkov na plodnost samcev in samic.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Strimvelis nima ali ima zanemarljiv dolgoročen vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Varnost zdravila Strimvelis so ocenili pri 18 preiskovancih; mediano je spremljanje trajalo 7 let. Glede na majhno populacijo bolnikov in velikost kohort neželeni učinki v tej preglednici ne dajejo popolnega vpogleda v naravo in pogostnost teh dogodkov. Med resnimi neželenimi učinki so avtoimunske motnje (npr. avtoimunska hemolitična anemija, avtoimunska aplastična anemija, avtoimunski hepatitis, avtoimunska trombocitopenija in Guillain-Barréjev sindrom). Najpogosteje opisan neželeni učinek je bila zvišana telesna temperatura.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti. Uporabljena je naslednja razvrstitev pogostnosti:

Zelo pogosti $\geq 1/10$
Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija ^a nevtropenija ^a	avtoimunska hemolitična anemija, avtoimunska aplastična anemija, avtoimunska trombocitopenija
Bolezni endokrinega sistema	hipotiroidizem	avtoimunski tiroiditis
Bolezni živčevja		Guillain-Barréjev sindrom
Žilne bolezni	hipertenzija ^a	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	astma, alergijski rinitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		avtoimunski hepatitis
Bolezni kože in podkožja	atopijski dermatitis, ekcem	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura	
Preiskave	zvišanje jetrnih encimov ^a , pozitivna protijedrna protitelesa (<i>antinuclear antibody</i> - ANA)	pozitivna protinevtrofilna citoplazemska protitelesa, pozitivna protitelesa proti gladkim mišicam

^aNeželeni učinki, za katere velja, da so morda povezani s predpripravo z busulfanom.

Opis izbranih neželenih učinkov

Imunska obnova

Vsi ugotovljeni neželeni učinki, navedeni v preglednici (razen tistih, ki so morda povezani z busulfanom), zaradi svoje narave in časa pojava veljajo za povezane z imunsko obnovo. O teh avtoimunskih neželenih učinkih so poročali pri osebah po genskem zdravljenju. Večina jih je bila zabeleženih v obdobju od 3 mesecev do 3 let spremljanja in so minili (z izjemo hipotiroidizma in pozitivnih testov ANA). Poleg tega so poročali o alergijskih neželenih učinkih, navedenih v preglednici, večinoma v obdobju od 3 mesecev do 3 let spremljanja.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz kliničnih študij ni na voljo podatkov o prevelikem odmerjanju zdravila Strimvelis.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, druga zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti. Oznaka ATC: še ni določena

Mehanizem delovanja

Po infundiranju se celice CD34⁺ vrastejo v kostnem mozgu in v hematopoetskem sistemu ustvarijo delež celic z izraženo farmakološko aktivno ravnjo encima ADA.

Pričakovano je, da učinki zdravila po uspešni vrsti ("engraftment") trajajo vse življenje.

Farmakodinamični učinki

Mediani delež genetsko spremenjenih celic v periferni krvi je bil pri celicah CD19⁺ po 1 letu 28 % (razpon: od 6 do 92 %) in po 3 letih 30 % (razpon: od 8 do 101 %), pri celicah CD3⁺ pa po 1 letu 73 % (razpon: od 20 do 100 %) in po 3 letih 67 % (razpon: od 39 do 82 %).

Prisotnost transgena poveča izražanje ADA. Eno leto po zdravljenju je bila mediana aktivnost ADA (adenozin deaminaza mononuklearnih celic) v limfocitih periferne krvi 181,2 (razpon: od 42,1 do 1678,2) nmol/h/mg beljakovin; izhodiščno je bila ta aktivnost (razpon) 80,6 (30,5-92,3) nmol/h/mg beljakovin. Aktivnost ADA je ostala večja med celotnim 3-letnim spremljanjem.

Klinična učinkovitost in varnost

Skupno število bolnikov z ADA-SCID, zdravljenih z zdravilom Strimvelis, je bilo 18: 12 v enem odprtem ključnem preskušanju (AD1115611), 3 v dveh zgodnjih odprtih pilotskih študijah (AD1117054/AD1117056) in 3 v programu sočutne uporabe (AD1117064). Študije so ovrednotile uporabo zdravila Strimvelis v razponu od 0,9 milijona do 18,2 milijona celic CD34⁺/kg. Vsi bolniki so pred genskim zdravljenjem opravili predpripravo z busulfanom; večina jih je prejela skupen odmerek 4 mg/kg intravensko 2 zaporedna dneva pred infundiranjem CD34⁺. Štirje bolniki so predhodno opravili neuspešno presaditev matičnih celic haploidnega dajalca, 15 od 18 bolnikov pa je predhodno prejelo encimsko nadomestno zdravljenje s polietilenglikol-modificirano govejo adenozin deaminazo (PEG-ADA). Bolnikom, ki so predhodno prejeli PEG-ADA, so to zdravljenje prekinili od 10 do 22 dni pred uporabo zdravila Strimvelis. Mediana starost v programu je bila 1,7 let (razpon: od 0,5 do 6,1) in 61 % je bilo moškega spola. 83 % je bilo belcev (56 % kavkaškega/evropskega porekla in 28 % arabskega/severnoafriškega porekla), 11 % je bilo Afroameričanov/Afričanov in 6 % Azijcev.

Bolniki, zdravljeni v ključni študiji

Učinkovitost zdravila Strimvelis so ocenili v 3-letni odprti, prospektivni študiji pri otrocih, ki med sorojenci niso imeli HLA-usklajenega dajalca matičnih celic ter se na zdravljenje s PEG-ADA niso ustrezno odzvali, ga niso prenesli ali jim to zdravljenje ni bilo dostopno.

Rezultati po 3 letih pri bolnikih, zdravljenih v ključni študiji, so prikazani v preglednici 1. Delež preživetja 3 leta po zdravljenju z zdravilom Strimvelis je bil 100-odstoten. Delež hudih okužb se je zmanjšal, število limfocitov T (CD3⁺) se je povečalo in vsi bolniki so imeli poizhodiščno koncentracijo deoksiadenozinnukleotida v venskih eritrocitih (RBC dAXP) pod patološko vrednostjo (> 100 nmol/ml).

Preglednica 1. Rezultati po 3 letih populacije ZNZ v ključni študiji*

Opazovani dogodek	Izhodiščno/pred zdravljenjem^a	3. leto/3 leta po zdravljenju^b
Preživetje n %	Navedba smiselno ni potrebna	12 100 %
Hude okužbe n	12	12

Delež hudih okužb na bolnik-letu opazovanja (95-odstotni interval zaupanja)	1,10 (0,74-1,58)	0,429 ^c (0,24-0,72)
Limfociti T (x10 ⁶ /l)		
n	11	11
mediana (razpon)	88,0 (19-2718)	828,0 (309-2458)
% bolnikov z venskim RBC dAXP < 100 nmol/ml po zdravljenju z zdravilom Strimvelis		
n	Navedba smiselno	11
%	ni potrebna	100 %

* Vključno s podatki enega bolnika, zbranimi po ukrepanju s PEG-ADA (≥ 3 mesece zdravljenja) ali presaditvijo hematopoetskih matičnih celic.

^a Na podlagi celotnega obdobja pred zdravljenjem za hude okužbe (zbrane retrospektivno) in podatke o limfocitih T, zbrane na izhodiščnem obisku. Bolnik št. 10 ni imel izhodiščne vrednosti za limfocite T.

^b Na podlagi 3-letnega obdobja po zdravljenju za preživetje in hude okužbe ter podatke, zbrane na obisku po 3 letih za limfocite T in dAXP. Bolnik št. 8 je prenehal sodelovati v študiji pred obiskom ob 3. letu spremljanja in zato zanj ni podatkov o limfocitih T in dAXP.

^c Hude okužbe so okužbe, ki zahtevajo sprejem v bolnišnico ali podaljšajo bivanje v bolnišnici. Trimesečno obdobje hospitalizacije tik po genskem zdravljenju ni bilo vključeno v izračune.

^d dAXP = dAMP + dADP + dATP. Rezultati dAXP temeljijo na analizi odzivnega odstotka bolnikov, ki so po genskem zdravljenju izpolnjevali definicijo ustrezne presnovne detoksifikacije, zato izhodiščna vrednost ne pride v poštev.

^e Izhodiščno je imelo 9 od 11 (82 %) bolnikov dAXP < 100 nmol/ml. Vsi ti bolniki so predhodno uporabljali PEG-ADA.

Delovanje celic T: Pri bolnikih, zdravljenih v ključni študiji, je bila dokazana proliferacija celic T v odziv na stimulacijo s protitelesi proti CD3 (mediana 62629 cpm, razpon od 4531 do 252173) in fitohemaglutininom (mediana 140642 cpm, razpon od 11119 do 505607) po 1 letu po genskem zdravljenju; ta odziva sta se ohranila do 3. leta. Dodatna potrditev razvoja funkcionalnih celic T sta ugotovitvi, da se je TREC (*T cell receptor excision circles* – izrezni krožci receptorjev celic T) v limfocitih periferne krvi po 1 letu povečal nad izhodiščno vrednost (mediana 141, razpon od 56 do 1542 kopij/100 ng DNA) in se je ohranil do 3. leta po zdravljenju ter da so imeli vsi bolniki ugotovljene poliklonske verige V-beta na eni ali več časovnih točkah po genskem zdravljenju.

Delovanje celic B: Vseh 12 bolnikov, ki so se zdravili v ključni študiji, je ob presejanju prejelo zdravljenje z IVIG in 7 bolnikov (58 %) je v obdobju od 0 do 3 let spremljanja po genskem zdravljenju prenehalo uporabljati IVIG.

Dolgoročno spremljanje

Preživetje je bilo 100-odstotno tako pri vseh 12 bolnikih, ki so se zdravili v ključni študiji, kot pri vseh 18 bolnikih v skupni analizi; mediano obdobje spremljanja je trajalo približno 7 let. V tej ključni populaciji je bilo preživetje brez ukrepanja (opredeljeno kot preživetje brez potrebe po dolgotrajni (≥ 3 -mesečni) ponovni uvedbi PEG-ADA in brez potrebe po presaditvi matičnih celic) 92 % (11/12 bolnikov) (82 % (14/17 bolnikov) za skupno populacijo). En bolnik zdravjen v pilotski študiji ni imel podatkov o ponovni uvedbi PEG-ADA in tako ni bil vključen v analizo preživetja brez ukrepanja v skupni populaciji. Dolgotrajno uporabo PEG-ADA (neprekinjeno več kot 3 mesece) so potrebovali trije bolniki; dvema od njih so nato presadili matične celice usklajenega sorojenca, en bolnik pa je ostal na kroničnem zdravljenju s PEG-ADA. Drug bolnik je prehodno potreboval PEG-ADA zaradi avtoimunskega dogodka (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki so se zdravili v ključni študiji, je delež hudih okužb med obdobjem spremljanja upadal (preglednica 2).

Preglednica 2. Delež hudih okužb na oseba-leto izpostavljenosti (ključna populacija)*

Obdobje (leta)	Pred zdravljenjem	Po zdravljenju								Skupaj
		0,33-1	> 1-2	> 2-3	> 3-4	> 4-5	> 5-6	> 6-7	> 7-8	
Št. preiskovancev	12	12	11	11	11	11	9	7	3	12
Št. hudih okužb	29	6	3	0	2	0	1	0	0	12
Delež hudih okužb na osebo-leto	1,10	0,63	0,27	0,00	0,18	0,00	0,12	0,00	0,00	0,17

* Izključujoč podatke enega bolnika, zbrane od časa ukrepanja s PEG-ADA (≥ 3 mesece zdravljenja) ali presaditvijo hematopoetskih matičnih celic. n/a – navedba smiselno ni potrebna.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Strimvelis je avtologno celično zdravljenje. Narava zdravila Strimvelis je takšna, da običajne študije farmakokinetike, absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja ne pridejo v poštev.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Reproduktivnih in razvojnih študij niso izvedli.

Pri miših so izvedli 4-mesečno študijo biološke porazdelitve. Celice CD34⁺, pridobljene iz popkovnične krvi zdravih ljudi in transducirane z vektorjem, ki se uporablja za izdelavo zdravila Strimvelis, so intravensko dali mišim, ki so prehodno kot pripravo prejemale busulfan. Pri večini miši so do konca študije ugotovili obnovo hematopoetskega sistema. Nizko raven človeških celičnih in vektorskih zaporedij so odkrili tudi v nehematopoetskih organih, skladno s prisotnostjo krvi, v kateri so transducirane človeške celice. Neželenih učinkov na preživetje, hematološke parametre in histopatologijo pomembnih organov ni bilo, razen zmanjšanja telesne mase in atrofije mod in jajčnikov, skladno z uporabo busulfana.

Študij kancerogenosti niso izvedli, ker ni ustreznega živalskega modela za oceno tumorigenega potenciala zdravila Strimvelis zaradi nezmožnosti za doseganje dolgoročne vrasti transduciranih celic pri miših.

6. FARMACEVTSKI PODATKI**6.1 Seznam pomožnih snovi**

Natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Ker študij o kompatibilnosti ni, se tega zdravila ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

6 ur

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi od 15 do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

50-ml infuzijska vrečka iz etilenvinilacetata (EVA) z vmesnim nastavkom luer za iglo, zaprtim s pokrovčkom luer, pakirana v zunanji vsebnik za večkratno uporabo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Strimvelis se transportira neposredno v zdravstveno ustanovo, v kateri bo infundirano. Infuzijska vrečka/infuzijske vrečke je/so položena/položene v zaprt zunanji vsebnik. Vrečke je treba hraniti v zunanjem vsebniku, dokler niso pripravljene za uporabo.

Zdravilo Strimvelis je namenjeno izključno za avtologno uporabo. Identiteto bolnika je treba pred infundiranjem preveriti s primerjavo ključnih edinstvenih bolnikovih informacij na primarni in/ali zunanji ovojnini.

Infuzijsko vrečko previdno obračajte, da boste dispergirali celične skupke, zdravilo pa uporabite po kompletu za dajanje transfuzij s filtrom, da boste odstranili morebitne preostale celične skupke.

To zdravilo vsebuje genetsko spremenjene celice. Upoštevati je treba lokalne smernice o biološki varnosti (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Strimvelis ni testirano za prenosljive infekcijske povzročitelje. Zdravstveni delavci, ki imajo opravka z zdravilom Strimvelis, morajo zato upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe za preprečitev prenosa infekcijskih bolezni.

Delovne površine in material, ki so lahko bili v stiku z zdravilom Strimvelis, je treba dekontaminirati z ustreznim dezinfekcijskim sredstvom.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi o biološki varnosti.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1097/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. maj 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca biološke zdravilne učinkovine

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milan
Italija

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milan
Italija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Pred prihodom zdravila Strimvelis na trg v posamezni državi članici mora imetnik dovoljenja za promet (MAH) s pristojnim nacionalnim organom uskladiti vsebino in obliko izobraževalnih gradiv za starše/negovalce in zdravstvene delavce, podrobnosti o omejenem predpisovanju in obrazec soglasja o

nadzorovanem dostopu/zdravilu, vključno s komunikacijskimi mediji, načinom distribucije in morebitnimi drugimi vidiki programa.

Uporaba zdravila Strimvelis bo potekala v specialističnem transplantacijskem centru in ga bodo dajali zdravniki, ki že imajo izkušnje z zdravljenjem in vodenjem bolnikov z ADA-SCID ter z uporabo avtolognih CD34+ terapevtskih izdelkov *ex vivo*. Pred uvedbo zdravljenja mora biti izpolnjen obrazec o soglasju za zdravilo.

Izobraževalna gradiva morajo obravnavati naslednje varnostne pomisleke/ključne elemente: avtoimunost, neuspešen odziv na gensko zdravljenje in malignost zaradi insercijske onkogeneze (npr. levkemija, mielodisplazija).

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet: Za proučitev dolgoročne varnosti in učinkovitosti genskega zdravljenja z zdravilom Strimvelis mora MAH izvesti in predložiti rezultate dolgoročne prospektivne, neintervencijske spremljevalne študije z uporabo podatkov iz registra bolnikov s hudo kombinirano imunsko pomanjkljivostjo zaradi pomanjkanja adenozin deaminaze (ADA-SCID), zdravljenih z zdravilom Strimvelis. MAH bo spremljal tveganje za imunogenost, insercijsko mutagenezo, onkogenezo in hepatotoksičnost. MAH bo pregledal pojavljanje angioedema, anafilaktičnih reakcij, sistemskih alergijskih dogodkov in hudih kožnih neželenih reakcij med obdobjem spremljanja, zlasti pri bolnikih, pri katerih odziv ni bil uspešen in so prejeli encimsko nadomestno zdravljenje ali so imeli presaditev matičnih celic. MAH bo ocenil tudi preživetje brez ukrepanja.	MAH bo v PSUR načrtoval vključitev rednih poročil o napredku registrske študije in bo o njej posredoval vmesna poročila vsaki 2 leti do konca registrske študije. Vmesna poročila o registrski študiji bodo predložena na 2 leti. Končno poročilo o klinični študiji mora biti predloženo potem, ko 50. bolnik opravi obisk po 15 letih spremljanja; 4. četrletje 2037.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**ZUNANJI VSEBNIK****1. IME ZDRAVILA**

Strimvelis 1-10 milijonov celic/ml disperzija za infundiranje

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Avtologna, s CD34⁺ obogatena celična frakcija s celicami CD34⁺, transduciranimi z retrovirusnim vektorjem, ki kodira zaporedje človeške ADA cDNA, s koncentracijo 1-10 milijonov celic CD34⁺/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi natrijev klorid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje

Št. infuzijskih vrečk:

Celotno število celic: x 10⁶

celic CD34⁺/kg: x 10⁶

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za avtologno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

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

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi od 15 do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje genetsko spremenjene celice.
Neporabljeno zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za biološko varnost.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1097/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot:
ID bolnika:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENI IDENTIFIKATOR – ČRTNA KODA 2D

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENI IDENTIFIKATOR – ZA ČLOVEKA BERLJIVI PODATKI

Navedba smiselno ni potrebna.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
INFUZIJSKA VREČKA**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Strimvelis 1-10 milijonov celic/ml disperzija za infundiranje
za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

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

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot:
ID bolnika:
Št. vrečke:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Celotno število celic: $x 10^6$
celic CD34⁺/kg: $x 10^6$

6. DRUGI PODATKI

Samo za avtologno uporabo.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Strimvelis 1-10 milijonov celic/ml disperzija za infundiranje

avtologna, s CD34⁺ obogatena celična frakcija s celicami CD34⁺, transduciranimi z retrovirusnim vektorjem, ki kodira zaporedje človeške ADA cDNA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom prejetja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Zdravnik vam bo izročil opozorilno kartico bolnika. Skrbno jo preberite in upoštevajte navodila na njej.
- Na obisku v ordinaciji ali če greste v bolnišnico, opozorilno kartico bolnika vedno pokažite zdravniku ali medicinski sestri.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Strimvelis in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Strimvelis (ali preden ga bo dobil vaš otrok)
3. Kako se daje zdravilo Strimvelis
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Strimvelis
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Strimvelis in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Strimvelis spada med zdravila, ki se uporabljajo za t. i. **gensko zdravljenje**.

Zdravilo Strimvelis se uporablja za zdravljenje resne motnje, hude kombinirane imunske pomanjkljivosti s pomanjkanjem adenozin deaminaze, ki jo pogosto označujejo z angleško kratico **ADA-SCID** (*Adenosine Deaminase-Severe Combined Immune Deficiency*). Gre za motnjo, pri kateri imunski sistem ne deluje pravilno za obrambo telesa pred okužbami. Pri osebah z ADA-SCID ne nastaja dovolj encima, imenovanega *adenozin deaminaza (ADA)*, ker je okvarjen gen za nastajanje tega encima.

Zdravilo Strimvelis se uporablja za zdravljenje ADA-SCID, če noben družinski član ni primeren za darovanje matičnih celic kostnega mozga za presaditev.

Zdravilo Strimvelis je izdelano za vsakega bolnika posebej z uporabo njegovih lastnih celic kostnega mozga. Deluje z vstavitvijo novega gena v matične celice kostnega mozga, tako da lahko izdelujejo ADA.

Zdravilo Strimvelis se daje v infuziji ("*kapalni*") v veno (*intravensko*). Za več informacij o dogajanju pred zdravljenjem in med njim glejte 3. poglavje, *Kako se daje zdravilo Strimvelis*.

2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo Strimvelis (ali preden ga bo dobil vaš otrok)

Zdravilo Strimvelis za nekatere ljudi ni primerno.

Zdravila Strimvelis ne smete (oz. vaš otrok, če je on bolnik) dobiti, če:

- ste **alergični** na katero koli sestavino tega zdravila (*navedeno v poglavju 6*).
- imate ali ste kdaj imeli vrsto **raka**, ki jo imenujemo *levkemija* ali *mielodisplazija*.
- imate pozitiven izvid testiranja za **HIV ali kakšno drugo okužbo** (zdravnik vam bo dal pojasnila v zvezi s tem).
- ste bili že zdravljeni z **genskim zdravljenjem**.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom prejemanja tega zdravila se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Zdravilo Strimvelis je posebej izdelano iz bolnikovih lastnih celic. Nikdar ga ne sme dobiti nihče drug.

Vstavev novega gena v DNA lahko povzročil levkemijo. V kliničnih preskušanjih genskega zdravljenja drugih bolezni (ne ADA-SCID) so se nekaterim bolnikom pojavili levkemija ali druge vrste rakov krvnega sistema. To se ni zgodilo pri nobenem bolniku, ki je prejemal zdravilo Strimvelis, vendar pa je med dolgotrajnim spremljanjem priporočeno, da zdravnik vas (ali vašega otroka) spremlja glede kakršnih koli znakov levkemije.

Oseba, zdravljena z zdravilom Strimvelis, po zdravljenju nikdar več ne sme darovati krvi, organov ali tkiv, ker je zdravilo Strimvelis zdravilo za gensko zdravljenje.

Če zdravljenja z zdravilom Strimvelis ni mogoče dokončati

V nekaterih primerih načrtovanega zdravljenja z zdravilom Strimvelis ni mogoče nadaljevati. Razlogi za to so različni, na primer:

- če so bile težave ob času odvzema celic za izdelavo zdravila,
- če ni bilo dovolj prave vrste celic za izdelavo zdravila,
- če je med izdelavo zdravila prišlo do onesnaženja,
- če je prišlo do zamude med dostavo zdravila v bolnišnico, kjer poteka zdravljenje.

V takšnem primeru boste (oz. bo vaš otrok) dobili nadomestne matične celice iz rezervnega vzorca, ki je bil odvzet in shranjen pred začetkom zdravljenja (*glejte tudi 3. poglavje, Kako se daje zdravilo Strimvelis*).

Morda boste potrebovali drugo zdravljenje

Zdravilo Strimvelis je pred uporabo podvrženo številnim preizkusom. Ker je uporabljeno kmalu po izdelavi, je mogoče, da dokončni rezultati nekaterih izmed teh preizkusov niso na voljo pred uporabo zdravila. Če preizkusi pokažejo kar koli, kar bi lahko vplivalo na vas (oz. na vašega otroka), vas bo zdravnik zdravil, kot je potrebno.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, o tem obvestite zdravnika, preden dobite to zdravilo. Zdravila Strimvelis ne smete dobiti, če ste noseči. Če je mogoče, da bi zanosili, morate med zdravljenjem in vsaj še 6 mesecev po zdravljenju porabljeni pregradno kontracepcijsko zaščito (na primer kondome).

Zdravila Strimvelis ne smete dobiti, če dojite. Ni znano, ali lahko sestavine zdravila Strimvelis preidejo v materino mleko.

Zdravilo Strimvelis vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje približno 3,5 mg natrija na mililiter. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki uživajo dieto z omejitvijo natrija.

3. Kako se daje zdravilo Strimvelis

Zdravilo Strimvelis se daje v infuziji ("*kapalni*") v veno (*intravensko*). Uporabi se lahko le v specializirani bolnišnici in dati ga sme le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z ADA-SCID in uporabo tovrstnih zdravil.

Zdravilo Strimvelis je mogoče izdelati le, če lahko zdravnik iz bolnikovega kostnega mozga pridobi pravo vrsto celic.

Pred izdelavo zdravila Strimvelis bo zdravnik opravil preizkuse, s katerimi bo preveril, da niste nosilec (oz. da vaš otrok ni nosilec) določenih okužb (glejte 2. poglavje).

Zdravnik vzame dva vzorca

Zdravnik bo pred načrtovanim zdravljenjem vzel dva vzorca matičnih celic kostnega mozga:

- **rezervni vzorec** vsaj 3 tedne prej. Ta vzorec bo shranjen kot vir nadomestnih matičnih celic, če zdravila Strimvelis ni mogoče dati, ali če ne deluje (*glejte "Če zdravljenja z zdravilom Strimvelis ni mogoče dokončati" v 2. poglavju*).
- **terapevtski vzorec** 4 do 5 dni prej. Ta vzorec bo uporabljen za izdelavo zdravila Strimvelis z vstavitvijo novega gena v celice.

Pred zdravljenjem z zdravilom Strimvelis in med zdravljenjem

Kdaj	Kaj bo narejeno	Zakaj
Vsaj 3 tedne pred zdravljenjem	Odvzem rezervnega vzorca matičnih celic	Shranjen bo kot rezerva (<i>glejte zgoraj</i>)
Približno 4 do 5 dni pred zdravljenjem	Odvzem terapevtskega vzorca matičnih celic	Za izdelavo zdravila Strimvelis (<i>glejte zgoraj</i>)
3 dni in 2 dni pred zdravljenjem	Dva dni boste štirikrat na dan (skupno 8 odmerkov) dobili zdravilo, imenovano busulfan	Da bo kostni mozeg pripravljen na zdravilo Strimvelis
Približno 15 do 30 minut pred zdravljenjem	Dobili boste antihistaminik	To je zdravilo, ki zmanjša verjetnost reakcij na infuzijo
Dobili boste zdravilo Strimvelis ...	z infuzijo v veno. To bo trajalo približno 20 minut.	

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki, označeni z *, so lahko povezani z busulfanom.

Zelo pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **več kot 1 od 10 oseb**:

- izcedek iz nosu ali zamašen nos (*alergijski rinitis*)
- piskajoče ali težko dihanje (*astma*)
- vneta, srbeča koža (*atopijski dermatitis, ekcem*)

- zvišana telesna temperatura (*pireksija*)
- premalo dejavna žleza ščitnica (*hipotiroidizem*)
- visok krvni tlak (*hipertenzija*)*
- zmanjšano število rdečih ali belih krvnih celic (*anemija, nevtropenija*)*
- zvišanje jetrnih encimov*
- rezultati preiskav krvi (pozitivni za *protijedna protitelesa*)

Če imate vprašanja o simptomih ali neželenih učinkih, ali če vas kakšen simptom skrbi

→ se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **največ 1 od 10 oseb**. Vsi so posledica tega, da postane imunski sistem preveč dejaven in napade tkiva lastnega telesa:

- rdeče ali vijoličaste pike na koži, krvavitev pod kožo (*imunska trombocitopenična purpura*)
- vnetje žleze ščitnice (*avtoimunski tiroiditis*)
- šibkost in bolečine v stopalih in dlaneh (*Guillain-Barréjev sindrom*)
- vnetje jeter (*avtoimunski hepatitis*)
- zmanjšano število rdečih krvnih celic (*avtoimunska hemolitična anemija, avtoimunska aplastična anemija*)
- rezultati preiskav krvi (pozitivni za *protinevtrofilna citoplazemska protitelesa, protitelesa proti gladkim mišicam*)

Če imate vprašanja o simptomih ali neželenih učinkih, ali če vas kakšen simptom skrbi

→ se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Strimvelis

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti (EXP), ki je naveden na nalepki vsebnika in nalepki infuzijske vrečke.

Shranjujte pri temperaturi od 15 do 30 °C.

Zdravil ne smete odvreči v odpadne vode. To zdravilo vam bo dal usposobljen zdravnik, je tudi odgovoren za to, da bo zdravilo pravilno zavrženo. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Strimvelis

- Zdravilna učinkovina je avtologna (bolniku lastna), s CD34⁺ obogatena celična frakcija s celicami CD34⁺, transduciranimi z retrovirusnim vektorjem, ki kodira zaporedje človeške ADA cDNA. Koncentracija je 1-10 milijonov celic CD34⁺/ml.
- Druga sestavina je natrijev klorid (*glejte poglavje 2, Zdravilo Strimvelis vsebuje natrij*).

Izgled zdravila Strimvelis in vsebina pakiranja

Zdravilo Strimvelis je motna do bistra, brezbarvna do rožnata disperzija celic za infundiranje, ki je na voljo v eni ali več infuzijskih vrečkah. Infuzijske vrečke so dobavljene v zaprtem vsebniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milan
Italija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Strimvelis se transportira neposredno v zdravstveno ustanovo, v kateri bo infundirano. Infuzijska vrečka je položena v zaprt zunanji vsebnik. Vrečke je treba hraniti v zunanjem vsebniku, dokler niso pripravljene za uporabo.

Zdravilo Strimvelis je namenjeno izključno za avtologno uporabo. Identiteto bolnika je treba pred infundiranjem preveriti s primerjavo ključnih edinstvenih bolnikovih informacij na infuzijski vrečki/infuzijskih vrečkah in/ali zunanjem vsebniku.

Infuzijsko vrečko previdno obračajte, da boste dispergirali celične skupke, zdravilo pa uporabite po kompletu za dajanje transfuzij s filtrom, da boste odstranili morebitne preostale celične skupke.

Po uporabi je treba vrečko izprati s 50-ml brizgo s fiziološko raztopino.

To zdravilo vsebuje genetsko spremenjene celice. Upoštevati morate lokalne smernice o biološki varnosti.

Zdravilo Strimvelis ni testirano za prenosljive infekcijske povzročitelje. Zdravstveni delavci, ki imajo opravka z zdravilom Strimvelis, morajo zato upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe za preprečitev prenosa infekcijskih bolezni.

Delovne površine in material, ki so lahko bili v stiku z zdravilom Strimvelis, je treba dekontaminirati z ustreznim dezinfekcijskim sredstvom.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi o biološki varnosti.