

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Strimvelis 1-10 x 10⁶ células/ml dispersión para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Una fracción celular autóloga enriquecida con células CD34⁺, que contiene células CD34⁺ transducidas con un vector retroviral que codifica la secuencia de ADNc de adenosin deaminasa (ADA) humana de las células madre/progenitoras hematopoyéticas humanas (CD34⁺).

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

El medicamento está envasado en una o más bolsas de perfusión. Cada bolsa de perfusión de Strimvelis específica para un paciente contiene una fracción celular autóloga enriquecida con células CD34⁺, que contiene células CD34⁺ transducidas con un vector retroviral que codifica la secuencia de ADNc de ADA humana.

La información cuantitativa sobre las células CD34⁺/kg y total de células en el producto se presenta en el etiquetado, para cada lote. La concentración es de 1-10 x 10⁶ células CD34⁺/ml.

Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene 0,15 mmol de sodio por ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión para perfusión.

Una dispersión de células de incolora a rosa con apariencia de turbia a transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Strimvelis está indicado para el tratamiento de pacientes con inmunodeficiencia combinada grave debida a la deficiencia de adenosin deaminasa (ADA-SCID), para los que no exista un donante de células madre compatible respecto a los antígenos leucocitarios humanos (HLA) (ver secciones 4.2 y 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

Strimvelis se debe administrar en un centro de trasplante especializado, por un médico con experiencia previa en el tratamiento y manejo de los pacientes con ADA-SCID y en el uso de productos de terapia génica *ex vivo* de células CD34⁺ autólogas. Solo se debe administrar previa consulta con el paciente y/o la familia. Los pacientes se podrán inscribir en un registro postratamiento y serán objeto de seguimiento a largo plazo.

Strimvelis está indicado únicamente para uso autólogo (ver sección 4.4).

Se requiere una reserva de células madre CD34⁺ que contenga al menos 1 x 10⁶ células CD34⁺ por kg. Esta debe ser extraída del paciente por lo menos 3 semanas antes del tratamiento con Strimvelis. Esta reserva de células madre se recoge para su uso como tratamiento de rescate en caso de que existiera un error durante la fabricación del producto, fallo del trasplante o aplasia medular prolongada después del tratamiento.

El paciente debe ser capaz de donar un número suficiente de células CD34⁺ para aportar un mínimo de 4 x 10⁶ células CD34⁺ purificadas/kg, requeridas para la fabricación de Strimvelis.

Antes de la perfusión, se debe confirmar que la identidad del paciente coincide con la información esencial única del paciente incluida en la(s) bolsa(s) de perfusión y/o el envase del medicamento (ver las secciones 4.4 y 6.6).

Tratamiento previo de acondicionamiento

Se recomienda que tres días antes de la administración de Strimvelis, se administre por vía intravenosa 0,5 mg/kg de busulfano cada 6 horas durante dos días consecutivos. La dosis total de busulfano es de 4 mg/kg, dividido en 8 dosis de 0,5 mg/kg. Los niveles plasmáticos de busulfano se deben medir después de la primera dosis de cada día mediante un muestreo serial de sangre utilizando un método apropiado. Si el AUC de busulfano supera los 4.000 nanogramos/ml*h (974 μmol/l*minuto), se debe reducir convenientemente la dosis basado en el AUC.

Premedicación

Se recomienda administrar un antihistamínico por vía intravenosa 15-30 minutos antes de la perfusión de Strimvelis.

Posología

El rango de dosis de Strimvelis recomendado está entre 2 y 20 x 10⁶ células CD34⁺/kg.

Si el producto contiene menos de 2 x 10⁶ células CD34⁺/kg, el médico decide si proceder con la administración, basándose en una evaluación del beneficio/riesgo individual. Se observó un fracaso del tratamiento en un paciente tratado en los ensayos clínicos con <2 x 10⁶ células CD34⁺/kg.

Strimvelis debe ser administrado sólo una vez.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

Este medicamento no está indicado para uso en pacientes >65 años de edad, ya que no se ha estudiado en este grupo de edad.

Insuficiencia renal

Este medicamento no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal. No se espera que sea necesario ningún ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática

Este medicamento no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. No se espera que sea necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Strimvelis en niños de menos de seis meses o mayores de 6 años y 7 meses de edad (ver sección 4.4). No hay datos disponibles.

Forma de administración

Strimvelis es para perfusión intravenosa únicamente.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Los profesionales de la salud que manejen Strimvelis deben tomar las precauciones apropiadas (uso de guantes y gafas) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas durante la manipulación del producto.

Para consultar las instrucciones de preparación, exposición accidental y eliminación de Strimvelis, ver sección 6.6.

Se debe utilizar un set con filtro para la administración de las transfusiones. Únicamente se deben utilizar los filtros diseñados para su uso con un set de transfusión, para evitar la supresión inadvertida de las células del producto.

La velocidad de perfusión no debe exceder los 5 ml/kg/h. El período de administración es de aproximadamente 20 minutos (ver sección 6.6). Después de la administración, se debe utilizar una jeringa de 50 ml llena de solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para preparaciones inyectables para enjuagar la bolsa.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al producto o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Antecedentes actuales o previos de leucemia o mielodisplasia.

Prueba positiva para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o presencia de cualquier otro agente infeccioso transmisible listado en la directiva vigente de tejidos y células de la UE antes del cultivo de médula ósea.

Antecedentes previos de terapia génica.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Deben aplicarse los requisitos de trazabilidad de los medicamentos para el tratamiento celular avanzado. A fin de garantizar la trazabilidad, la denominación del producto, el número de lote y el nombre del paciente tratado deben conservarse durante un período de 30 años.

Uso autólogo

Strimvelis está indicado exclusivamente para uso autólogo y nunca se debe administrar a pacientes que no sean el donante original de células CD34⁺.

Riesgo de oncogénesis insercional

Se ha notificado un caso de leucemia linfocítica de células T en un niño con ADA-SCID 4,7 años después del tratamiento con Strimvelis (ver sección 4.8).

Se recomienda que los pacientes sean objeto de un control a largo plazo con al menos visitas anuales durante los once primeros años y posteriormente 13 y 15 años después del tratamiento con Strimvelis, que incluyan un hemograma completo con diferencial, bioquímica y hormona estimulante de la tiroides.

Generales

Los efectos a largo plazo y la durabilidad de la respuesta a Strimvelis en el ADA-SCID no se han evaluado de manera sistemática más allá de los 8 años de tratamiento (ver sección 5.1).

Las manifestaciones no inmunológicas del ADA-SCID pueden no responder a Strimvelis.

Se notificaron casos de papilomas en la piel, electroforesis de proteína en suero anormales y un caso tanto de lipofibroma, masa pulmonar y disminución del repertorio V beta del receptor de las células T. No hay pruebas de una relación causal con el producto.

En algunos casos el paciente puede no poder recibir tratamiento por problemas de fabricación. Después de la notificación, el médico puede necesitar modificar, en consecuencia, el programa de tratamiento del paciente (es decir, terminar el acondicionamiento con busulfano y/o administrar el tratamiento de reserva de células madre, si procede).

Se deben tener en cuenta las advertencias y precauciones de los medicamentos de acondicionamiento mieloablatoivo.

Reconstitución inmunitaria

Durante los estudios clínicos, los recuentos de linfocitos-T (CD3⁺) y de células NK (CD56⁺) mejoraron después del tratamiento. La mediana de los valores 3 años después de la terapia génica estuvieron por debajo del rango normal. Se recomienda un seguimiento continuo.

Complicaciones del catéter venoso central (CVC), incluidas las infecciones y trombosis

Se han notificado eventos adversos relacionados con el uso de catéteres venosos centrales (CVC) (por ejemplo, infecciones graves asociadas al CVC y trombosis en el dispositivo). Los pacientes deben ser vigilados estrechamente debido a los posibles eventos relacionados con el catéter.

Reacciones de hipersensibilidad y relacionadas con la perfusión

Este medicamento se debe utilizar con precaución en pacientes con hipersensibilidad a los aminoglucósidos o a la albúmina sérica bovina.

Fracaso del injerto

Ha habido casos donde el tratamiento con Strimvelis no ha tenido éxito. Algunos pacientes han tenido que reanudar la terapia de reemplazo enzimático a largo plazo y/o recibir un trasplante de médula ósea (ver sección 5.1).

Los pacientes deben ser estrechamente vigilados ante la aparición de infecciones graves y oportunistas, parámetros de reconstitución inmune y la necesidad de administrar inmunoglobulina intravenosa de reemplazo (IgIV); en caso de falta de respuesta, se recomienda introducir otros tratamientos para el ADA-SCID bajo la supervisión de un médico.

Transmisión de un agente infeccioso

Existe un pequeño riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Por tanto, los profesionales sanitarios que administren Strimvelis deben controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección tras el tratamiento y aplicar un tratamiento adecuado en caso necesario.

Autoinmunidad e inmunogenicidad

Los pacientes con ADA-SCID pueden desarrollar autoinmunidad. En los estudios clínicos, el 67 % (12 de 18) de los pacientes tratados tenían o anticuerpos autoinmunes u otras manifestaciones (por ejemplo, trombocitopenia autoinmune, anemia aplásica autoinmune, hepatitis autoinmune y síndrome de Guillain-Barré) (ver sección 4.8). Se recomienda un control regular para detectar autoinmunidad clínica.

No se han realizado pruebas de inmunogenicidad con Strimvelis.

Tratamiento de los pacientes menores de 6 meses y mayores de 6 años y 7 meses

El tratamiento se debe utilizar con precaución en pacientes menores de 6 meses y mayores de 6 años y 7 meses, ya que no hay datos clínicos en estos rangos de edad. Los pacientes de mayor edad normalmente son menos capaces de donar un número elevado de células CD34⁺, lo que puede significar que no se puede tratar a pacientes de mayor edad. La producción exitosa de células T tras la administración de Strimvelis es probable que también se vea afectada por la función tímica residual, la cual puede estar disminuida en los niños mayores. El uso de este medicamento en pacientes mayores a los anteriormente estudiados debe considerarse con atención y reservarse únicamente para las ocasiones en que se han agotado todas las demás opciones de tratamiento razonables.

Pruebas serológicas

Todos los pacientes deben hacerse la prueba del VIH-1/2, HTLV-1/2, VHB, VHC y micoplasma antes del cultivo de células madre para garantizar la aceptación del material celular original para la fabricación de Strimvelis.

Se puede tratar con Strimvelis a los pacientes a los que se les haya hecho la prueba de la hepatitis C y hayan dado un resultado positivo, cuando se demuestre ausencia de infección en curso utilizando un test de ácidos nucleicos con un límite de cuantificación de ≤ 15 UI/ml. Se requieren resultados del ensayo negativos al menos 3 veces consecutivas en un periodo de al menos 4 semanas, tras la finalización del tratamiento para la hepatitis C, habiendo realizado el test final no más de 3 días antes del cultivo celular.

Donación de sangre, órganos, tejidos y células

Los pacientes tratados con Strimvelis no deben donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante, en ningún momento en el futuro. La Tarjeta de Información para pacientes incluye esta información a modo de recuerdo.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene de 42 a 137 mg de sodio por dosis, equivalentes al 2-7 % de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS para adultos de 2 g de sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos sobre las posibles interacciones. No se espera que Strimvelis interactúe con la familia de enzimas del citocromo P-450 hepático o con los transportadores de fármacos.

Vacunas con virus vivos

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas con virus vivos después del tratamiento con Strimvelis. No se recomienda la vacunación con vacunas con virus vivos durante las 6 semanas anteriores al inicio del acondicionamiento no mieloablativo y hasta la recuperación hematológica e inmunológica tras el tratamiento con Strimvelis.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Dado que Strimvelis no está indicado para uso en adultos, no se dispone de datos sobre el uso durante el embarazo o la lactancia y estudios de reproducción en animales.

En cuanto a la fertilidad, consulte la ficha técnica del medicamento de acondicionamiento. Es importante que el médico responsable del tratamiento informe a los progenitores/cuidadores del paciente de las opciones de criopreservación de células madre espermatozoides o de tejido ovárico.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Strimvelis a largo plazo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Strimvelis se ha evaluado en 33 sujetos, es decir, 22 pacientes tratados en el programa de desarrollo clínico y 11 pacientes tratados en el ámbito comercial, con una mediana de duración de seguimiento de 12 años en los pacientes tratados en los estudios clínicos y de 1,5 años en los pacientes tratados en el ámbito comercial. Dada la pequeña población de pacientes y tamaño de las cohortes, las reacciones adversas descritas en la tabla siguiente pueden no proporcionar una perspectiva completa sobre la naturaleza y frecuencia de estos eventos. Las reacciones adversas graves incluyen leucemia aguda de células T y autoinmunidad (por ejemplo, anemia hemolítica autoinmune, anemia aplásica

autoinmune, hepatitis autoinmune, trombocitopenia autoinmune y síndrome de Guillain-Barré). La reacción adversa más frecuentemente reportada fue pirexia.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo al sistema de clasificación de órganos de MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son: muy frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia ^a Neutropenia ^a	Anemia hemolítica autoinmune, anemia aplásica autoinmune, trombocitopenia autoinmune
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo	Tiroiditis autoinmune
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas		Leucemia aguda de células T
Trastornos del sistema nervioso		Síndrome de Guillain-Barré
Trastornos vasculares	Hipertensión ^a	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Asma, rinitis alérgica	
Trastornos hepatobiliares		Hepatitis autoinmune
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis atópica, eczema	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	
Exploraciones complementarias	Incremento de las enzimas hepáticas ^a , anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, anticuerpos antimúsculo liso positivos	Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos positivos

^a Reacciones adversas consideradas potencialmente relacionadas con el acondicionamiento con busulfano.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Leucemia linfóide de células T debida a oncogénesis insercional

De los 33 pacientes con ADA-SCID tratados con Strimvelis, se ha notificado un caso de leucemia linfóide de células T en un niño (frecuencia: 3 %). Este evento tuvo lugar 4,7 años después del tratamiento con Strimvelis. El análisis del lugar de inserción del retroviral (LIR) identificó un único clon dominante situado aproximadamente 40 kb secuencia arriba del gen LMO2, un conocido oncogén, con una abundancia ≥ 98 %.

Reconstitución inmune

Todas las reacciones adversas identificadas en la tabla (aparte de aquellas potencialmente relacionadas con busulfano) se consideran que están relacionadas con la reconstitución inmune, debido a su naturaleza y al tiempo de aparición. Estas reacciones adversas autoinmunes fueron notificadas por los pacientes tras la terapia génica. La mayoría se notificaron durante el periodo de seguimiento desde los 3 meses a los 3 años y se resolvieron, a excepción de hipotiroidismo y las pruebas ANA positivo. Además, las reacciones adversas de la tabla relacionadas con la alergia se notificaron principalmente durante el periodo de seguimiento desde los 3 meses a los 3 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existen datos disponibles de estudios clínicos sobre la sobredosis de Strimvelis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunoestimulantes, otros inmunoestimulantes, código ATC: L03AX

Mecanismo de acción

Después de la perfusión, las células CD34⁺ se injertan en la médula ósea donde regeneran el sistema hematopoyético con una proporción de células que expresan niveles farmacológicamente activos de la enzima ADA.

Después de un injerto con éxito en el paciente, se espera que los efectos del producto duren toda la vida.

Efectos farmacodinámicos

La mediana de los porcentajes de células genéticamente modificadas en sangre periférica al año y a los 3 años después del tratamiento, en los pacientes incluidos en el estudio pivotal, fueron 28 % (rango 6 %-92 %) y 30 % (rango 8 %-101 %) de las células CD19⁺ y 73 % (rango 20 %-100 %) y 67 % (rango 39 %-82 %) de las células CD3⁺, respectivamente. La mediana de los porcentajes de células genéticamente modificadas en sangre periférica al año 8 en los pacientes incluidos en el seguimiento a largo plazo fue 97 % (rango 1 %-101 %) de células CD19⁺ y 101 % (rango 1 %-101 %) de células CD3⁺.

La presencia del transgen conduce a un aumento de la expresión de ADA. Un año después del tratamiento, la mediana de la actividad ADA (adenosin deaminasa de las células mononucleares) fue de 181,2 en linfocitos de sangre periférica (rango 42,1-1.678,2) nmoles/h/mg de proteína, comparado con la mediana basal (rango) de 80,6 (30,5-92,3) nmoles/h/mg de proteína. La actividad de ADA permaneció aumentada a lo largo de los 8 años de seguimiento.

Eficacia clínica y seguridad

Como parte de un ensayo pivotal abierto (AD1115611; N=12), dos estudios piloto previamente abiertos (AD1117054/AD1117056; N=3) y un programa de uso compasivo (AD1117064; N=3) se trataron un total de 18 pacientes con ADA-SCID con Strimvelis. Los estudios evaluaron el uso de Strimvelis con un rango de 0,9 x 10⁶ a 18,2 x 10⁶ células CD34⁺/kg. Todos los pacientes recibieron el acondicionamiento con busulfano antes de la terapia génica. La mayoría recibió una dosis total

de 4 mg/kg por vía intravenosa durante 2 días consecutivos antes de la perfusión de CD34⁺. Cuatro sujetos habían recibido previamente un trasplante de células madre no exitoso de un donante haploidéntico y 15 de 18 sujetos habían recibido una terapia previa de reemplazo enzimático con adenosin deaminasa bovina modificada con polietilén-glicol (PEG-ADA). Se retiró el tratamiento a los pacientes que previamente recibieron PEG-ADA de 10 a 22 días antes de la terapia con Strimvelis. El promedio de edad en el programa fue de 1,7 años (rango de 0,5 a 6,1) y el 61 % eran hombres. El 83 % eran blancos (56 % Caucásico/ascendencia Europea y 28 % Árabe/ascendencia Norteafricana), 11 % Afroamericano/Africanos y un 6 % Asiáticos.

Pacientes tratados en el estudio pivotal

La eficacia de Strimvelis fue evaluada en un estudio abierto de 3 años, prospectivo, en niños que no tenían un hermano con compatibilidad HLA como donante de células madre o no habían respondido adecuadamente al PEG-ADA, eran intolerantes o no tuvieron acceso a dicho tratamiento.

En la Tabla 1 se presentan los resultados a los 3 años para los pacientes tratados en el estudio pivotal. El tratamiento con Strimvelis dio lugar a una tasa de supervivencia del 100 % a los 3 años después del tratamiento, un descenso en la tasa de infección grave, un aumento de los linfocitos-T (CD3⁺) e hizo que todos los sujetos presentaran niveles posbasales de nucleótidos de desoxiadenosina en glóbulos rojos de sangre venosa (RBC dAXP) por debajo de los niveles patológicos (>100 nmol/ml).

Tabla 1. Resultados a los 3 años para la población ITT en el estudio pivotal*

Variable (endpoint)	Línea basal/ Pre-Tratamiento^a	Año 3/ 3 Años Post-Tratamiento^b
Supervivencia n %	No aplicable	12 100 %
Infecciones graves n Tasa de infecciones graves por persona-año de observación (intervalo de confianza de 95 %)	12 1,01 (0,68-1,46)	12 0,38 ^c (0,21-0,65)
Linfocito-T (x10 ⁶ /l) n mediana (rango)	11 88,0 (19-2718)	11 828,0 (309-2458)
% sujetos con RBC dAXP Venoso <100 nmol/ml después de administrar Strimvelis ^d n %	No aplicable ^c	11 100 %

*Incluyendo los datos de un paciente recogidos después de la intervención con PEG-ADA (≥3 meses de tratamiento) o el trasplante de células madre hematopoyéticas

^a Basado en todo el período de pre-tratamiento para las infecciones graves (recogido retrospectivamente) y los datos de linfocitos-T recogidos en la visita inicial. El paciente 10 no tenía ningún valor de referencia para los linfocitos-T

^b Basado en los 3 años después del tratamiento para la supervivencia y las infecciones graves, y los datos de linfocitos-T y dAXP recogidos en la visita del 3^{er} año. El paciente 8 se retiró del estudio antes de la visita de 3 años y por eso no tuvo datos para linfocitos-T y dAXP.

^c Infecciones graves son aquellas que requieren o prolongan la hospitalización. Para el cálculo se excluyó el período de hospitalización de 3 meses inmediatamente después de la terapia génica

^d dAXP=dAMP+dADP+dATP. Los resultados dAXP se basan en un análisis de respondedores del porcentaje de pacientes después de la terapia génica que cumplen la definición de desintoxicación metabólica adecuada, por lo tanto no es aplicable el valor basal de referencia.

° En la situación basal 9 de 11 pacientes (82 %) tuvieron dAXP <100 nmol/ml. Todos estos pacientes habían tomado previamente PEG-ADA.

Función de la célula T: en los pacientes tratados en el estudio pivotal, quedó demostrada la proliferación de células T en respuesta a la estimulación con anticuerpos anti-CD3 (mediana 62629 cpm, intervalo de 4531 a 252173) y fitohemaglutinina (mediana 140642 cpm, intervalo de 11119 a 505607) al 1^{er} año postterapia génica, y estas respuestas se mantuvieron a lo largo del año 3. Los resultados de que los TREC (círculos de escisión del receptor de las células T) en linfocitos de sangre periférica se incrementaron por encima del nivel basal (mediana 141, intervalo de 56 a 1542 copias/100ng ADN) en el año 1 y que se mantuvieron hasta los 3 años postratamiento y que se encontró evidencia en todos los sujetos de cadenas V-beta policlonales en una o más medidas en el tiempo después de la terapia génica, avalan la evidencia de desarrollo de las células T funcionales.

Función de la célula B: Los 12 sujetos tratados en el estudio pivotal estaban recibiendo terapia con IgIV en el momento del cribado y 7 sujetos (58 %) habían interrumpido el uso de IgIV durante los 0-3 años de seguimiento después de la terapia génica.

Seguimiento a largo plazo

Se observó una tasa de supervivencia del 100 % para los 12 sujetos tratados en el estudio pivotal y también para los 18 sujetos incluidos en el análisis integrado, con un seguimiento medio de aproximadamente 12 años de duración. La supervivencia libre de intervención en esta población pivotal (definida como la supervivencia sin la necesidad de re-administrar PEG-ADA a largo plazo (≥ 3 mes), o trasplante de células madre) fue 92 % (11/12 sujetos) (82 % (14/17 sujetos) para la población integrada). Uno de los sujetos tratados en el estudio pivotal no tenía datos de reintroducción de PEG-ADA y por lo tanto fue excluido de la supervivencia libre de intervención en la población integrada.

El PEG-ADA a largo plazo (superior a 3 meses de duración continua) fue utilizado por tres sujetos; dos de estos sujetos posteriormente recibieron un trasplante de células madre de un donante emparentado y uno de los sujetos siguió en tratamiento crónico con PEG-ADA. Otro sujeto necesitó una administración transitoria de PEG-ADA, debido a un evento autoinmune (ver sección 4.4).

En aquellos pacientes tratados en el estudio pivotal y de seguimiento a largo plazo (SLP), la tasa de infecciones graves disminuyó durante el período de seguimiento (Tabla 2).

Tabla 2 Tasa acumulada de infecciones graves por persona año de exposición (población ITT combinada del estudio pivotal y de SLP)*

Período de tiempo	Pre-tratamiento	Post-tratamiento							
		3 meses -1 año	Hasta 2 años	Hasta 3 años	Hasta 4 años	Hasta 5 años	Hasta 6 años	Hasta 7 años	Hasta 8 años
N.º de sujetos	17	17	17	17	16	15	15	15	15
N.º de infecciones graves	40	11	18	18	20	20	21	21	21
Tasa de infecciones graves por persona año	1,08	0,73	0,56	0,35	0,30	0,24	0,22	0,19	0,17

* Excluyendo los datos de un paciente del estudio pivotal 1 que no fue objeto de seguimiento hasta el

año 13 tras la terapia génica. N/A: no aplicable

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Strimvelis es una terapia celular autóloga. La naturaleza de Strimvelis es tal, que los estudios convencionales sobre farmacocinética, absorción, distribución, metabolismo y eliminación no son aplicables.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios para la reproducción y de desarrollo.

Se realizó un estudio de biodistribución de 4 meses en ratones. Se administraron por vía intravenosa células CD34⁺ provenientes de sangre de cordón umbilical de ser humano sano, transducidas con el vector utilizado para la producción de Strimvelis, a ratones preacondicionados con busulfano. La mayoría de ratones evidenció la reconstitución del sistema hematopoyético al final del estudio. También se detectaron niveles bajos de células humanas y de secuencias de vectores en órganos no hematopoyéticos consistente con la presencia de sangre que contenía células humanas transducidas. No hubo reacciones adversas en supervivencia, parámetros hematológicos o en la histopatología de los órganos principales, aparte de la pérdida de peso corporal y atrofia de los testículos y los ovarios consistente con la administración de busulfano.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad ya que ningún modelo animal era adecuado para evaluar el potencial tumorigénico de Strimvelis debido a la incapacidad de lograr a largo plazo el injerto de células transducidas en ratones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

24 horas

Una vez que se ha sacado de la nevera, máximo 90 minutos (15°C-25°C).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar refrigerado (2°C-8°C) hasta que el paciente esté listo para el tratamiento.

No volver a refrigerar (2°C-8°C) después de llevar a temperatura ambiente (15°C-25°C).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Bolsa de etilvinilacetato (EVA) de 50 ml para perfusión, con un interconector de pico luer cerrado con una tapa de cierre luer, embalado en un envase exterior reutilizable.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones que se deben tomar al manipular o administrar el medicamento

Los profesionales de la salud que manejen Strimvelis deben tomar las precauciones apropiadas (uso de guantes, indumentaria de protección y gafas) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Strimvelis se transporta directamente a la instalación médica donde se administrará la perfusión. La(s) bolsa(s) de perfusión está(n) colocadas dentro de un envase exterior cerrado. Las bolsas se deben guardar en el envase exterior hasta que se esté preparado para utilizarlas.

Strimvelis está indicado exclusivamente para uso autólogo. Antes de la perfusión, se debe confirmar que la identidad del paciente coincide con la información esencial única del paciente incluida en el envase primario y/o exterior.

Tras retirar cuidadosamente del estuche metálico, dejar a temperatura ambiente (15°C-25°C) la bolsa de perfusión en su bolsa exterior sellada bajo campana de flujo laminar durante al menos 7 minutos. Agite suavemente la bolsa de perfusión para volver a dispersar cualquier agregado celular, administrar mediante una administración de transfusión con filtro para eliminar cualquier resto de agregados celulares.

Precauciones que se deben tomar para eliminar el medicamento

Deben seguirse las directrices locales sobre manipulación de material de origen humano para el medicamento no utilizado o el material residual. Todo el material que haya estado en contacto con Strimvelis (residuos sólidos y líquidos) debe manipularse y eliminarse como residuos potencialmente infecciosos conforme a las directrices locales sobre manipulación del material de origen humano.

Exposición accidental

Se debe evitar la exposición accidental a Strimvelis. En caso de exposición accidental, deben seguirse las directrices locales sobre manipulación de materiales de origen humano, que pueden incluir lavarse la piel contaminada y quitarse las prendas contaminadas. Las superficies de trabajo y los materiales que puedan haber estado en contacto con Strimvelis se deben descontaminar con desinfectantes apropiados.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1097/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26 mayo 2016
Fecha de la última renovación: 30 abril 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

MM/AAAA

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

AGC Biologics S.p.A.
58 Via Olgettina
20132
Milan
Italia

AGC Biologics S.p.A.
3 Via Antonio Meucci
20091
Bresso
Italia

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

AGC Biologics S.p.A.
58 Via Olgettina
20132
Milan
Italia

AGC Biologics S.p.A.
3 Via Antonio Meucci
20091
Bresso
Italia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el

Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Strimvelis en cada Estado Miembro, el Titular de Autorización Comercialización (TAC) debe acordar con la autoridad nacional competente el contenido y el formato de los materiales informativos para parientes/cuidadores y profesionales de la salud, los detalles de la prescripción restringida y el acceso controlado/formulario de consentimiento informado, incluyendo medios de comunicación, modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa.

Strimvelis será administrado en un centro especializado en trasplantes y por médicos con experiencia previa en el tratamiento y manejo de los pacientes con ADA-SCID y el uso de productos de terapia de génica *ex vivo* de células CD34+ autólogas. Antes de iniciar el tratamiento se requiere completar un formulario de consentimiento informado.

Los materiales informativos deben contener los siguientes aspectos de seguridad/elementos clave: autoinmunidad, respuesta fallida a terapia génica y malignidad debida a oncogénesis insercional (por ej. leucemia, mielodisplasia).

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, la siguiente medida:

Descripción	Fecha límite
<p>Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS): Para investigar la seguridad a largo plazo y la eficacia de la terapia génica con Strimvelis, el TAC debe realizar y presentar los resultados a largo plazo del seguimiento prospectivo, estudio no intervencionista, usando los datos de un registro de pacientes con inmunodeficiencia combinada grave debido a la deficiencia de adenosin deaminasa (ADA-SCID) tratados con Strimvelis. El TAC hará seguimiento tanto sobre el riesgo de inmunogenicidad, mutagénesis insercional y oncogénesis, como sobre la toxicidad hepática. El TAC revisará la ocurrencia de eventos alérgicos sistémicos, angioedema, reacciones anafilácticas y reacciones adversas cutáneas graves durante el período de seguimiento, particularmente en aquellos pacientes que tuvieron un fracaso en la respuesta y recibieron terapia de reemplazo enzimático (ERT) o trasplante de células madre hematopoyéticas (SCT). El TAC también evaluará la supervivencia libre de intervención.</p>	<p>El TAC debe plantearse incluir informes regulares de progreso del registro en los informes periódicos de seguridad (IPS) y proporcionar informes provisionales del estudio cada 2 años hasta que termine el registro. Los informes de registro provisional se presentarán cada dos años. El informe final del estudio clínico se debe presentar después de que el paciente 50 haya cumplido con la visita de seguimiento de los 15 años; 2 trimestre de 2046.</p>

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Strimvelis 1-10 x 10⁶ células/ml dispersión para perfusión.

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una fracción celular autóloga enriquecida en células CD34⁺, que contiene células CD34⁺ transducidas con un vector retroviral que codifica la secuencia de ADNc de ADA humana con una concentración de 1-10 x 10⁶ células CD34⁺/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene cloruro de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión para perfusión.

Nº de bolsas de perfusión:

Número total de células: x 10⁶

Células CD34⁺/kg: x 10⁶

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Sólo para uso autólogo.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {DD MMM AA} {hh:mm}

Caducidad una vez retirado de lanevera: 90 minutos a temperatura ambiente (15°C-25°C)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Almacenar y transportar en refrigerado (2°C-8°C)

Mantener la bolsa de perfusión en el estuche metálico hasta el momento de la administración. Una vez que se ha estado a temperatura ambiente (15°C-25°C) no volver a refrigerar (2°C-8°C).

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Este medicamento contiene células humanas genéticamente modificadas.

Se deben seguir las directrices locales sobre manipulación de material de origen humano para el medicamento no utilizado o el material residual.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1097/001

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote:

ID del paciente:

N.º de identificación del donante:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

BOLSA DE PERFUSIÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Strimvelis 1-10 x 10⁶ células/ml dispersión para perfusión.
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD: {DD MMM AA} {hh:mm}

4. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote:
N.º de bolsa:
ID del paciente:
N.º de identificación del donante:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Número total de células: x 10⁶
Células CD34⁺/kg: x 10⁶

6. OTROS

Sólo para uso autólogo.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente o cuidador

Strimvelis 1–10 × 10⁶ células/ml dispersión para perfusión

Fracción celular autóloga enriquecida en células CD34⁺, que contiene células CD34⁺ transducidas con un vector retroviral que codifica la secuencia de ADNc de ADA humana

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera tener su hijo. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo empiece a recibir este medicamento, porque contiene información importante para su hijo.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico o enfermero de su hijo.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte al médico o enfermero de su hijo, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- El médico de su hijo le dará una Tarjeta de Información para Pacientes que contiene información de seguridad importante sobre el tratamiento de su hijo con Strimvelis. Léala detenidamente y siga las instrucciones.
- Lleve siempre consigo la Tarjeta de Información para Pacientes y muéstresela siempre al médico o enfermero en las consultas de su hijo o si su hijo va al hospital.

Contenido del prospecto

1. Qué es Strimvelis y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a recibir Strimvelis
3. Cómo se administra Strimvelis
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Strimvelis
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Strimvelis y para qué se utiliza

Strimvelis es un medicamento de **terapia génica**. Está hecho especialmente para cada paciente.

Strimvelis se utiliza en niños para tratar una afección grave llamada **ADA-SCID** (*síndrome de inmunodeficiencia combinada grave por deficiencia de adenosin deaminasa*). Se utiliza cuando su hijo no puede recibir un trasplante de médula ósea de un familiar donante porque no es lo bastante compatible.

El ADA-SCID se debe a la presencia de un gen defectuoso en las células sanguíneas del sistema inmunológico de su hijo. En consecuencia, las células no producen una cantidad suficiente de una enzima llamada *adenosin deaminasa* (ADA) y el sistema inmunológico de su hijo no funciona correctamente para defender al cuerpo contra las infecciones.

Para fabricar Strimvelis, se modifican células madre de la médula ósea de su hijo en el laboratorio para insertar un gen que produce ADA. Cuando estas células madre modificadas se vuelven a introducir a su hijo, pueden dividirse para producir diferentes tipos de células sanguíneas, incluidas las células que intervienen en el sistema inmunológico de su hijo.

2. Qué necesita saber antes de que usted (o su hijo) empiecen a recibir Strimvelis

Strimvelis no es adecuado para algunas personas

Strimvelis no se debe administrar si su hijo:

- es **alérgico** a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- tiene o ha tenido un tipo de **cáncer** llamado *leucemia* o *mielodisplasia*
- su analítica ha dado positiva para el **VIH** o **algunas otras infecciones** (su médico le aconsejará sobre esto)
- ya ha sido tratado con **terapia génica**.

Advertencias y precauciones

La información sobre los medicamentos celulares como Strimvelis debe conservarse durante 30 años en el hospital. La información guardada sobre su hijo será el nombre de su hijo y el número de lote de Strimvelis que recibió su hijo.

Strimvelis se hace especialmente con las células del propio paciente. Nunca se debe administrar a otra persona.

La inserción de este nuevo gen en el ADN podría causar cáncer sanguíneo. Ha habido un caso de cáncer sanguíneo, llamado leucemia, en un paciente varios años después del tratamiento con Strimvelis. Por tanto, es importante vigilar si su hijo tiene síntomas de leucemia. Estos incluyen fiebre, falta de aliento, palidez, sudores nocturnos, cansancio, glándulas linfáticas hinchadas, infecciones frecuentes, tendencia a sangrar y/o tener hematomas con facilidad o pequeños puntos rojos o morados bajo la piel. Si su hijo experimenta alguno de estos síntomas, debe consultar a su médico inmediatamente.

Antes del tratamiento con Strimvelis, su hijo recibirá otros medicamentos (ver las secciones 3 y 4 para hallar más información sobre estos medicamentos, incluyendo los posibles efectos adversos).

Si su hijo ha obtenido anteriormente un resultado positivo de la prueba de la hepatitis C, puede seguir recibiendo tratamiento en determinadas condiciones. El médico lo comentará con usted en caso necesario.

Los catéteres venosos centrales son unos tubos delgados y flexibles que un médico introduce en una vena grande para acceder al torrente circulatorio de su hijo. Los riesgos de estas vías son infecciones y formación de coágulos de sangre. El médico y los enfermeros vigilarán a su hijo para detectar cualquier complicación del catéter venoso central.

El tratamiento con Strimvelis no ha funcionado en algunos pacientes. Estos pacientes recibieron otras opciones de tratamiento.

Hay un pequeño riesgo de infección como consecuencia del tratamiento. Los médicos y enfermeros de su hijo controlarán los posibles signos de infección durante toda la perfusión y le administrarán tratamiento en caso necesario.

Algunos pacientes pueden desarrollar autoinmunidad, es decir, presentar una respuesta inmunológica contra sus propias células o tejidos (ver sección 4). El médico de su hijo lo comentará con usted en caso necesario.

Después, su hijo no debe donar sangre, órganos, tejidos ni células en ningún momento en el futuro. Esto se debe a que Strimvelis es un producto de terapia génica.

Cuándo no se puede realizar el tratamiento con Strimvelis

En algunos casos, puede no ser posible seguir adelante con el tratamiento planificado con Strimvelis por razones como:

- un problema en la obtención de las células de la médula ósea de su hijo para la fabricación del medicamento
- número insuficiente del tipo de células necesarias en el tejido obtenido del cuerpo de su hijo para fabricar el medicamento
- el medicamento no supera todas las pruebas de calidad
- un retraso en la entrega del medicamento a la clínica donde va a tratarse a su hijo.

Antes de recibir Strimvelis, su hijo recibirá quimioterapia para eliminar la médula ósea existente. Si no es posible administrar Strimvelis tras la quimioterapia o si las células madre modificadas no prenden (se injertan) en el cuerpo de su hijo, el médico le dará a su hijo las células madre de reemplazo, utilizando la muestra de rescate que fue recogida y almacenada antes de iniciar el tratamiento (ver también sección 3, *Cómo se administra Strimvelis*).

Puede que necesite otro tratamiento

Strimvelis pasa por una serie de análisis antes de ser administrado. Debido a que se administra poco después de su fabricación, los resultados finales de algunos de estos análisis no estarán listos antes de ser administrado. Si las pruebas muestran algo que le pueda afectar a su hijo, el médico tratará a su hijo convenientemente.

Otros medicamentos y Strimvelis

Informe a su médico si su hijo está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Su hijo no debe recibir vacunas con virus vivos en las 6 semanas anteriores a recibir el medicamento de acondicionamiento para prepararse para el tratamiento con Strimvelis, ni después del tratamiento mientras el sistema inmunológico de su hijo se esté recuperando.

Strimvelis contiene sodio

Este medicamento contiene aproximadamente de 42 a 137 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada dosis. Esto equivale al 2-7 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo se administra Strimvelis

Strimvelis se administra mediante goteo (*perfusión*) en una vena (*vía intravenosa*). Sólo debe administrarse en un hospital especializado y por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con ADA-SCID y en el uso de este tipo de medicamentos.

Sólo es posible elaborar Strimvelis si el médico consigue recoger suficientes células del tipo correcto, de la médula ósea del propio paciente.

Antes de elaborar Strimvelis, el médico le hará una serie de pruebas para asegurarse de que su hijo está libre de ciertas infecciones (ver sección 2).

Se recogen dos muestras

El médico recoge dos muestras de células de médula ósea antes del tratamiento planificado:

- la **muestra de rescate**, recogidas por lo menos 3 semanas antes del tratamiento con Strimvelis. Se almacenarán, por si es necesario administrar células de reemplazo, en caso de que Strimvelis no se pueda administrar o si no funciona (ver “*Cuándo no se puede realizar el tratamiento con Strimvelis*” en la sección 2)
- la **muestra de tratamiento**, recogidas 4 a 5 días antes del tratamiento con Strimvelis. Se utilizará para elaborar Strimvelis, insertando un nuevo gen en las células.

Antes y durante el tratamiento con Strimvelis

Cuándo	Lo que se hace	Por qué
Al menos 3 semanas antes del tratamiento	Recogida de la muestra de rescate de células madre	para ser guardada como una copia de seguridad (<i>ver arriba</i>)
Aproximadamente de 4 a 5 días antes del tratamiento	Recogida de la muestra de tratamiento de células madre	para hacer Strimvelis (<i>ver arriba</i>)
3 días y 2 días antes del tratamiento	Se administra un medicamento llamado busulfano 4 veces al día durante 2 días (un total de 8 dosis)	para preparar la médula ósea para el tratamiento con Strimvelis y eliminar las células madre existentes
Entre 15 y 30 minutos antes del tratamiento	Se puede administrar un antihistamínico	para que sea menos probable que usted tenga reacción a la perfusión
Strimvelis se administra...	por goteo en una vena. Esto llevará unos 20 minutos	

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los marcados con * pueden estar relacionados con el busulfano.

Los efectos adversos relacionados con Strimvelis se deben a que el sistema inmunológico se vuelve demasiado activo y ataca los propios tejidos del organismo. Algunos efectos adversos pueden estar relacionados también con el busulfano, el medicamento utilizado para preparar la médula ósea de su hijo para el tratamiento; estos están indicados con un asterisco (*) en la lista que se da a continuación.

Muy frecuentes: Pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- rinorrea o nariz taponada (*rinitis alérgica*)
- sibilancias, dificultad para respirar (*asma*)
- inflamación en la piel con picor (*dermatitis atópica, eczema*)
- temperatura elevada (*fiebre*)
- hipoactividad de la glándula tiroides (*hipotiroidismo*)
- presión sanguínea elevada (*hipertensión*)*
- disminución en el número de glóbulos rojos o blancos (*anemia, neutropenia*)*
- aumento en enzimas hepáticas (que indica estrés hepático)*
- resultados positivos en *anticuerpos antinucleares* y *anticuerpos antimúsculo liso* en los análisis de sangre (que podría indicar posible autoinmunidad).

Frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas.

- puntos rojos o púrpura en la piel, sangrado debajo de la piel (*trombocitopenia autoinmune*)
- inflamación de la glándula tiroides (*tiroiditis autoinmune*)
- debilidad y dolor en los pies y las manos causados por daños en los nervios (*síndrome de Guillain-Barré*)
- inflamación de hígado (*hepatitis autoinmune*)
- reducción en el número de células sanguíneas (*anemia hemolítica autoinmune, anemia aplásica autoinmune*)
- resultados positivos en *anticuerpo anticitoplasma de los neutrófilos* en los análisis de sangre (que podría provocar inflamación autoinmune e hinchazón de los vasos sanguíneos y posiblemente aumento del nivel de infecciones)
- un tipo de cáncer de la sangre llamado leucemia.

Si tiene alguna pregunta sobre los síntomas o efectos adversos, o si hay síntomas que le preocupen, hable con el médico o enfermero de su hijo.

Comunicación de efectos adversos

Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Strimvelis

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad y hora (CAD) que aparece en la etiqueta del envase y en la etiqueta de la bolsa para perfusión.

Almacenar refrigerado (2–8°C) hasta un máximo de 24 horas.

Mantener la bolsa de perfusión en el estuche metálico hasta el momento de la administración. Una vez que se ha sacado de la nevera, almacenar a temperatura ambiente (15°C-25°C) hasta 90 minutos y no volver a refrigerar.

Este medicamento contiene células humanas genéticamente modificadas. El medicamento no utilizado o el material residual debe eliminarse conforme a las directrices locales sobre manipulación del material de origen humano. Dado que este medicamento lo administrará un médico cualificado, este será responsable de la correcta eliminación del producto. De esta forma, ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Strimvelis

- El principio activo es una fracción celular autóloga (propia del paciente) enriquecida en células CD34⁺, que contiene células CD34⁺ transducidas con un vector retroviral que codifica la secuencia de ADNc de ADA humana. La concentración es de $1-10 \times 10^6$ células CD34⁺/ml
- El otro componente es cloruro de sodio (ver sección 2, “*Strimvelis contiene sodio*”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Strimvelis es una dispersión de células para perfusión de incolora a rosa de apariencia turbia a transparente, que se suministra en una o más bolsas de perfusión. Las bolsas de perfusión se proporcionan en un envase cerrado.

Titular de la autorización de comercialización

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italia

Responsable de la fabricación

AGC Biologics S.p.A.
58 Via Olgettina
20132

Milan
Italia

AGC Biologics S.p.A.
3 Via Antonio Meucci
20091
Bresso
Italia

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Precauciones que se deben tomar al manipular o administrar el medicamento

Los profesionales de la salud que manejen Strimvelis deben tomar las precauciones apropiadas (uso de guantes, indumentaria de protección y gafas) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Strimvelis se transporta directamente al centro médico en el que se administrará la perfusión. La(s) bolsa(s) de perfusión se colocan dentro de un recipiente exterior cerrado. Las bolsas deben mantenerse en el recipiente exterior hasta que estén listas para usar.

Strimvelis está indicado únicamente para uso autólogo. La identidad del paciente debe coincidir con la información esencial del paciente único que figura en el recipiente primario y/o exterior antes de la perfusión.

Agitar suavemente la bolsa de perfusión para volver a dispersar cualquier agregado celular y administrar utilizando un set de administración de transfusiones con filtro para eliminar los agregados celulares que pudieran quedar.

Precauciones que se deben tomar para eliminar el medicamento

Se deben seguir las directrices locales sobre manipulación de material de origen humano para el medicamento no utilizado o el material residual. Todo el material que haya estado en contacto con Strimvelis (residuos sólidos y líquidos) debe manipularse y eliminarse como residuos potencialmente infecciosos conforme a las directrices locales sobre manipulación del material de origen humano.

Exposición accidental

Se debe evitar la exposición accidental a Strimvelis. En caso de exposición accidental, deben seguirse las directrices locales sobre manipulación de materiales de origen humano, que pueden incluir lavarse la piel contaminada y quitarse las prendas contaminadas. Las superficies de trabajo y los materiales que puedan haber estado en contacto con Strimvelis se deben descontaminar con desinfectantes apropiados.