

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 domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Strimvelis 1-10 x 10⁶ 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

To zdravilo je pakirano v eno ali več infuzijskih vrečk. Vsaka infuzijska vrečka zdravila Strimvelis za bolnika vsebuje 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 x 10⁶ celic CD34⁺/ml.

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 0,15 mmol natrija na mililiter.

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 avtolognih zdravil CD34⁺ za gensko zdravljenje *ex vivo*. Uporabiti se ga sme le po posvetu z bolnikom in/ali njegovo družino. Pričakovano je, da se bolniki vključijo v register po zdravljenju in bodo dolgoročno spremljani.

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

Potreben je rezervni vzorec matičnih celic CD34⁺ z vsaj 1 x 10⁶ 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.

Pri bolniku mora biti mogoč odvzem zadostnega števila celic CD34⁺ za pridobitev najmanj 4 x 10⁶ prečiščenih celic CD34⁺/kg, potrebnih za izdelavo zdravila Strimvelis.

Pred infundiranjem je treba potrditi, da se bolnikova identiteta ujema s ključnimi edinstvenimi bolnikovimi informacijami na infuzijski vrečki/infuzijskih vrečkah zdravila 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 x 10⁶ celic CD34⁺/kg.

Če zdravilo vsebuje manj kot 2 x 10⁶ celic CD34⁺/kg, se mora lečeči zdravnik odločiti, ali bo nadaljeval z dajanjem, upošteva individualno oceno koristi in tveganja. V kliničnih preskušanjih so opazili neuspeh zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih z < 2 x 10⁶ celic CD34⁺/kg.

Zdravilo Strimvelis je treba uporabiti samo enkrat.

Posebne populacije bolnikov

Starejši bolniki

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

Okvara ledvic

To zdravilo ni raziskano pri bolnikih z okvaro ledvic. Predvidoma odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara jeter

To zdravilo 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 7 mesecev, nista bili ugotovljeni (glejte poglavje 4.4). Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Strimvelis je namenjeno le za intravensko infundiranje.

Previdnostni ukrepi pred ravnanjem z zdravilom in dajanjem zdravila

Zdravstveni delavci morajo upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (uporabljati rokavice in očala) za preprečitev morebitnega prenosa infekcijskih bolezni pri rokovanju z zdravilom.

Za navodila o pripravi, nenamerni izpostavljenosti in odstranjevanju zdravila Strimvelis glejte poglavje 6.6.

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, napolnjeno z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

4.3 Kontraindikacije

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

Levkemija ali mielodisplazija trenutno ali v anamnezi.

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

Sledljivost

Upoštevati je treba zahteve za sledljivost zdravil za napredno zdravljenje na osnovi celic. Za zagotovitev sledljivosti je treba ime zdravila, številko serije in ime zdravljenega bolnika hraniti za obdobje 30 let.

Avtologna uporaba

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

Tveganje za insercijsko onkogenezo

Poročali so o enem primeru levkemije limfoidnih T-celic pri otroku z ADA-SCID 4,7 leta po zdravljenju z zdravilom Strimvelis (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je priporočljivo dolgoročno spremljati 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 ščitnico stimulirajočega hormona.

Splošno

Dolgoročni vplivi zdravljenja z zdravilom Strimvelis na ADA-SCID in trajnost odziva niso bili sistematično ocenjeni več kot 8 let po zdravljenju (glejte poglavje 5.1).

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

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.

V nekaterih primerih bolnik morda 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).

Upoštevati je treba opozorila in previdnostne ukrepe za zdravila za mieloablativno kondicioniranje.

Ponovna vzpostavitev imunskega sistema

V kliničnih študijah se je število limfocitov T (CD3+) in NK (CD56+) po zdravljenju izboljšalo. Mediani vrednosti 3 leta po genskem zdravljenju sta bili pod normalnim območjem. Priporočljivo je stalno spremljanje.

Zapleti zaradi centralnega venskega katetra, vključno z infekcijami in trombozo

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 spremljati glede možnih dogodkov, povezanih s katetrom.

Preobčutljivostne in z infuzijo povezane reakcije

Zdravilo je treba previdno uporabljati pri bolnikih, preobčutljivih na aminoglikozide ali goveji serumski albumin.

Napaka pri presaditvi

Opisani so bili primeri neuspešnega zdravljenja. Nekateri bolniki so morali znova začeti uporabljati dolgoročno nadomestno zdravljenje z encimom in/ali opraviti presaditev matičnih celic (glejte poglavje 5.1). Bolnike je treba natančno spremljati glede hudih in oportunističnih okužb, parametrov imunske obnove in potrebe po nadomestnem intravenskem imunoglobulinu (IVIG); če ni odziva, je priporočljivo pod zdravniškim nadzorom uvesti druge načine zdravljenja ADA-SCID.

Prenos infekcijskih povzročiteljev

Obstaja manjše tveganje za prenos infekcijskih povzročiteljev. Zdravstveni delavci, ki odmerjajo zdravilo Strimvelis, morajo zato po zdravljenju pri bolnikih spremljati znake in simptome infekcij in jih ustrezno zdraviti, če je to potrebno.

Avtoimunost in imunogenost

Bolnikom z ADA-SCID se lahko pojavi avtoimunost. V kliničnih študijah je 67 % (12 od 18) zdravljenih bolnikov imelo ali avtoimunska protitelesa ali druge manifestacije (npr. avtoimunska trombocitopenijo, avtoimunska aplastično anemijo, avtoimunski hepatitis ali Guillain-Barréjev sindrom) (glejte poglavje 4.8). Priporočljivo je redno spremljanje za ugotavljanje klinične avtoimunosti. Imunogenega testiranja z zdravilom Strimvelis niso izvedli.

Zdravljenje bolnikov, mlajših od 6 mesecev in starejših od 6 let in 7 mesecev

Zdravilo Strimvelis je treba previdno uporabljati pri bolnikih, mlajših od 6 mesecev in starejših od 6 let in 7 mesecev, ker iz kliničnih preskušanj ni podatkov o bolnikih iz teh starostnih skupin. 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 zdravljenju verjetno vpliva tudi rezidualno delovanje timusa, ki je lahko pri starejših otrocih okrnjeno. O uporabi zdravila 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.

Serološko testiranje

Vse bolnike je treba pred odvzemom kostnega mozga testirati za HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV in mikoplazmo za zagotovitev sprejetja izvirnega celičnega materiala za izdelavo zdravila Strimvelis.

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.

Darovanje krvi, organov, tkiv in celic

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

Po odmerjanju zdravila Strimvelis

Rezultati kontrole kakovosti druge faze so na voljo šele po infundiranju zdravila. Če bodo po infundiranju zdravila 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.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje od 42 do 137 mg natrija na odmerek, kar znaša od 2 do 7 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča Svetovne zdravstvene organizacije in znaša 2 g.

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.

Živa cepiva

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi po zdravljenju z zdravilom Strimvelis niso preučevali. Cepljenje z živimi virusnimi cepivi ni priporočljivo v 6 tednih pred začetkom nemieloablativnega kondicioniranja ter do hematološkega in imunološkega okrevanja po zdravljenju z zdravilom Strimvelis.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ker zdravilo Strimvelis ni namenjeno uporabi pri odraslih bolnikih, podatki o uporabi med nosečnostjo ali dojenjem pri ljudeh in študije reprodukcije pri živalih niso na voljo.

Za vpliv na plodnost glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za kondicioniranje. Opozoriti je treba, da mora lečeči zdravnik bolnikove starše/negovalce obvestiti o možnostih kriokonzervacije spermatogonálnih izvornih celic ali tkiva jajčnikov.

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 33 preiskovancih, tj. 22 bolnikih, zdravljenih v obdobju kliničnega razvoja in 11 bolnikih, zdravljenih v obdobju trženja; mediano je spremljanje trajalo 12 let pri bolnikih, zdravljenih v kliničnih študijah ter 1,5 leta pri bolnikih, zdravljenih v obdobju trženja.

Glede na majhno populacijo bolnikov in velikost kohort neželeni učinki v spodnji preglednici morda ne dajejo popolnega vpogleda v naravo in pogostnost teh dogodkov. Med resnimi neželenimi učinki so akutna levkemija celic T in avtoimunske motnje (npr. avtoimunska hemolitična anemija, avtoimunska aplastična

anemija, avtoimunski hepatitis, avtoimunska trombocitopenija in Guillain-Barréjev sindrom). Najpogostejše 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 ($\geq 1/10$) in 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
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe		akutna levkemija celic T
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 protitelesa proti gladkim mišicam	pozitivna protinevtrofilna citoplazemska protitelesa,

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Levkemija limfoidnih celic T zaradi insercijske onkogeneze

Med 33 bolnikov z ADA-SCID, ki so jih zdravili z zdravilom Strimelis, so pri enem otroku (pogostnost: 3 %) poročali o levkemiji limfoidnih celic T. Dogodek se je pojavil 4,7 leta po zdravljenju z zdravilom Strimelis. Analiza mesta retrovirusnega vstavljanja (RIS) je pokazala en sam dominantni klon, ki se je nahajal približno 40 kb nad genom LMO2, znanim onkogenom, s količino ≥ 98 %.

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: L03AX.

Mehanizem delovanja

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

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

Farmakodinamični učinki

Mediani delež genetsko spremenjenih celic v periferni krvi je bil za bolnike, vključene v ključno študijo, 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 %). Mediana odstotka genetsko spremenjenih celic v periferni krvi v 8. letu za bolnike, vključene v dolgoročno spremljanje, sta bila 97 % (razpon 1 % do 101 %) pri celicah CD19⁺ in 101 % (razpon 1 % do 101 %) pri celicah CD3⁺.

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 8-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 $0,9 \times 10^6$ do $18,2 \times 10^6$ 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 Delež hudih okužb na bolnik-leto opazovanja (95-odstotni interval zaupanja)	12 1,01 (0,68-1,46)	12 0,38 ^c (0,21-0,65)
Limfociti T (x10 ⁶ /l) n mediana (razpon)	11 88,0 (19-2718)	11 828,0 (309-2458)
% bolnikov z venskim RBC dAXP < 100 nmol/ml po zdravljenju z zdravilom Strimvelis ^d n %	Navedba smiselno ni potrebna ^e	11 100 %

* 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* – izreznani 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 12 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 in v dolgoročnem spremljanju, je delež hudih okužb med obdobjem spremljanja upadal (preglednica 2).

Preglednica 2. Kumulativni delež hudih okužb na oseba-leto izpostavljenosti (kombinirana ključna populacija in populacija za dolgoročno spremljanje – populacija ITT (vsi bolniki, predvideni za zdravljenje v študiji))*

	Pred zdravljenjem	Po zdravljenju							
Obdobje	n/a	3 mesec e-1 leto	Do 2 l eti	Do 3 let a	Do 4 let a	Do 5 let	Do 6 let	Do 7 let	Do 8 let
Št. preiskovancev	17	17	17	17	16	15	15	15	15
Št. hudih okužb	40	11	18	18	20	20	21	21	21
Delež hudih okužb na osebo-leto	1,08	0,73	0,56	0,35	0,30	0,24	0,22	0,19	0,17

* Izključujoč podatke enega bolnika iz osrednje študije 1, ki ga niso spremljali do 13. leta po genskem zdravljenju. 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

24 ur

Po odstranitvi iz hladilnika največ 90 minut (15 °C-25 °C).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C), dokler bolnik ni pripravljen na zdravljenje.

Po prenosu na sobno temperaturo (15 °C-25 °C) ne dajajte več v hladilnik (2 °C-8 °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

Previdnostni ukrepi med ravnanjem ali dajanjem zdravila

Zdravstveni delavci, ki imajo opravka z zdravilom Strimvelis, morajo upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (uporabljati rokavice, zaščitna oblačila in zaščito za oči) za preprečitev prenosa infekcijskih bolezni.

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 ovojni.

Ko infuzijska vrečka previdno odstranite iz kovinske kasete, jo, zaprto v zunanji vreči, v komori z laminarnim tokom najmanj 7 minut segrevajte na sobni temperaturi (15 °C-25 °C).

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.

Previdnostni ukrepi pri odstranjevanju zdravila

Pri ravnanju z materiali človeškega izvora je treba upoštevati lokalne smernice za neuporabljena zdravila in odpadke. Ves material, ki je bil v stiku z zdravilom Strimelis (trdne ali tekoče odpadke), je treba v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z materiali človeškega izvora obravnavati kot potencialno kužne odpadke.

Nenamerna izpostavitve

Preprečiti je treba nenamerno izpostavitve zdravilu Strimelis. V primeru nenamerne izpostavitve je treba upoštevati lokalne smernice za ravnanje z materiali človeškega izvora, ki lahko vključujejo umivanje kontaminirane kože in odstranjevanje kontaminiranih oblačil. Delovne površine in material, ki so lahko bili v stiku z zdravilom Strimelis, je treba dekontaminirati z ustreznim dezinfekcijskim sredstvom.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1097/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. maj 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 30. aprila 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

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

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, 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. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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 se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnih gradiv za starše/skrbnike in zdravstvene delavce, podrobnosti omejenega predpisovanja in nadzorovanega dostopa zdravila/obrazca o soglasju za zdravljenje, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in morebitnimi drugimi vidiki programa.

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

Izobraževalna gradiva morajo obravnavati naslednje varnostna tveganja/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 z zdravilom 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 imetnik 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. Imetnik bo spremljal tveganje za imunogenost, insercijsko mutagenozo, onkogenezo in hepatotoksičnost. Imetnik 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. Imetnik bo ocenil tudi preživetje brez ukrepanja.	Imetnik 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; 2. četrtoletje 2046.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

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

Strimvelis 1-10 x 10⁶ 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 x 10⁶ 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 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}

Rok uporabnosti po odstranitvi iz hladilnika: 90 minut pri sobni temperaturi (15 °C-25 °C).

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte in prevažajte v hladilniku (2 °C-8 °C).

Infuzijska vrečka shranjujte v kovinski kaseti, dokler niste pripravljeni na uporabo. Po prenosu na sobno temperaturo (15 °C-25 °C) ne dajajte nazaj v hladilnik (2 °C-8 °C).

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

To zdravilo vsebuje genetsko spremenjene človeške celice.

Pri ravnanju z materialom človeškega izvora je treba upoštevati lokalne smernice za neuporabljen zdravila in odpadke.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italija

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1097/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot:
ID bolnika:
DIN:

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 x 10⁶ 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:
Št. vrečke:
ID bolnika:
DIN:

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

Celotno število celic: x 10⁶
celic CD34⁺/kg: x 10⁶

6. DRUGI PODATKI

Samo za avtologno uporabo.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Strimvelis 1-10 x 10⁶ 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 vašem otroku. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom dajanja zdravila vašemu otroku natančno preberite navodilo, ker vsebuje pomembne podatke za vašega otroka!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro vašega otroka.
- Če pri vašem otroku 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.
- Otrokov zdravnik vam bo izročil opozorilno kartico za bolnika s pomembnimi varnostnimi informacijami o zdravljenju vašega otroka z zdravilom Strimvelis. Skrbno jo preberite in upoštevajte navodila na njej.
- Opozorilno kartico za bolnika imejte vedno pri sebi in jo pokažite zdravniku ali medicinski sestri ob obisku vašega otroka v ordinaciji ali kadar gre v bolnišnico.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Strimvelis in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel zdravilo Strimvelis
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**. Izdelano je za vsakega bolnika posebej.

Zdravilo Strimvelis se uporablja pri otrocih 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). Uporablja se v primeru, ko vaš otrok ne more prejeti kostnega mozga za presaditev od nobenega družinskega člana, ker ni zadostnega ujemanja.

ADA-SCID se pojavi zaradi okvarjenega gena v krvnih celicah imunskega sistema vašega otroka. Zaradi tega celice ne proizvajajo dovolj encima, imenovanega adenozin deaminaza (ADA), imunski sistem vašega otroka pa ne deluje pravilno za obrambo telesa pred okužbami.

Za izdelavo zdravila Strimvelis so matične celice iz kostnega mozga vašega otroka spremenjene v laboratoriju, kjer vstavijo gen, ki proizvaja ADA. Ko so spremenjene matične celice vrnjene v otroka, se lahko delijo in proizvajajo različne tipe krvnih celic, vključno s celicami, ki so del imunskega sistema vašega otroka.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel zdravilo Strimvelis

Zdravilo Strimvelis za nekatere ljudi ni primerno.

Zdravila Strimvelis vaš otrok ne sme prejeti, če:

- je **alergičen** na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- ima ali je kdaj imel vrsto **raka**, ki jo imenujemo levkemija ali mielodisplazija.
- ima pozitiven izvid testiranja za **HIV ali kakšno drugo okužbo** (zdravnik vam bo dal pojasnila v zvezi s tem).
- je bil že zdravljen z **genskim zdravljenjem**.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Informacije o zdravilih na osnovi celic, kot je zdravilo Strimvelis, je treba v bolnišnici hraniti 30 let. Informacije, ki jih bomo hranili o vašem otroku, bodo njegovo ime in številka serije zdravila Strimvelis, ki ga je prejel vaš otrok.

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

Vstavev novega gena v DNA lahko povzroči krvnega raka. Pri bolnikih se je nekaj let po zdravljenju z zdravilom Strimvelis pojavil primer krvnega raka, imenovanega levkemija. Zaradi tega je pomembno spremljanje vašega otroka za simptome levkemije. Med njimi so lahko povišana telesna temperatura, kratka sapa, bledica, nočno znojenje, utrujenost, otekle bezgavke, pogoste okužbe, nagnjenost k krvavitvi in/ali modricam ali drobne rdeče ali vijolične lise pod kožo. Če vaš otrok razvije katerega koli od navedenih simptomov, takoj pokličite zdravnika.

Vaš otrok bo pred zdravljenjem z zdravilom Strimvelis prejel druga zdravila (glejte poglavji 3 in 4 za več informacij o teh zdravilih, vključno z možnimi neželenimi učinki).

Če je bil vaš otrok pred tem pozitiven za hepatitis C, ga je pod določenimi pogoji še vedno možno zdraviti. Zdravnik se bo o tem pogovoril z vami, če bo to potrebno.

Centralni venski katetri so tanke, prožne cevke, ki jih zdravnik vstavi v večjo žilo za dostop do krvnega obtoka vašega otroka. Z vstavitvijo takih linij je povezano tveganje za okužbe in nastanek krvnih strdkov. Zdravnik in medicinske sestre bodo vašega otroka spremljali glede morebitnih zapletov zaradi centralnega venskega katetra.

Pri nekaterih bolnikih zdravljenje z zdravilom Strimvelis ni bilo uspešno. Ti bolniki so prejeli alternativno možnost zdravljenja.

Obstaja manjše tveganje za okužbo zaradi zdravljenja. Otrokov zdravnik in medicinske sestre bodo otroka ves čas infuzije spremljali glede znakov okužbe in mu po potrebi nudili zdravljenje.

Pri nekaterih bolnikih se lahko razvije avtoimunost, tj. sproženje imunskega odziva proti lastnim celicam ali tkivom (glejte poglavje 4). Če bo treba, se bo o tem z vami pogovoril otrokov zdravnik.

Po zdravljenju z zdravilom Strimvelis vaš otrok ne sme darovati krvi, organov, tkiv ali celic nikoli v prihodnosti, 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 iz razlogov, kot so:

- težave odvzema celic iz kostnega mozga vašega otroka za izdelavo zdravila,
- ni dovolj prave vrste celic v tkivu, odvzetem iz telesa vašega otroka, za izdelavo zdravila,
- zdravilo ni prestalo vseh preverjanj kakovosti,
- zamuda med dostavo zdravila v bolnišnico, kjer se zdravi vaš otrok.

Vaš otrok bo pred prejemom zdravila Strimvelis prejel kemoterapijo za odstranitev obstoječega kostnega mozga. Če zdravila Strimvelis po kemoterapiji ni mogoče dati ali če se spremenjene matične celice v telesu vašega otroka ne primejo (se ne vsadijo uspešno), 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 vašega otroka, ga bo zdravnik zdravil, kot je potrebno.

Druga zdravila in zdravilo Strimvelis

Obvestite zdravnika, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali pa bo morda začel jemati katero koli drugo zdravilo.

Šest tednov pred prejemom zdravila za kondicioniranje za pripravo na zdravljenje z zdravilom Strimvelis ter po zdravljenju v obdobju okrevanja imunskega sistema vaš otrok ne sme prejeti cepiv, imenovanih živa cepiva.

Zdravilo Strimvelis vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 42 do 137 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske/namizne soli) na odmerek. To je enako 2 do 7 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako se daje zdravilo Strimvelis

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

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

Zdravnik vzame dva vzorca

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

- **rezervni vzorec**, odvzet vsaj 3 tedne pred zdravljenjem z zdravilom Strimvelis. Ta vzorec bo shranjen kot vir nadomestnih 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**, odvzet 4 do 5 dni pred zdravljenjem z zdravilom Strimvelis. 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 (glejte zgoraj).
Približno 4 do 5 dni pred zdravljenjem	Odvzem terapevtskega vzorca matičnih celic.	Za izdelavo zdravila Strimvelis (glejte zgoraj).
3 dni in 2 dni pred zdravljenjem	Dva dni bo otrok štirikrat na dan (skupno 8 odmerkov) dobil zdravilo, imenovano busulfan.	Da bo kostni mozeg pripravljen na zdravljenje z zdravilom Strimvelis in brez obstoječih matičnih celic.

Približno 15 do 30 minut pred zdravljenjem	Vaš otrok bo morda dobil antihistaminik.	To je zdravilo, ki zmanjša verjetnost reakcij na infuzijo.
Vaš otrok bo dobil 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.

Vsi neželeni učinki, povezani z zdravilom Strimvelis, so posledica tega, da postane imunski sistem preveč dejaven in napade tkiva lastnega telesa. Nekatere neželene učinke je mogoče povezati tudi z busulfanom, ki se pri vašem otroku uporabi za pripravo kostnega mozga. Slednji so v spodnjem seznamu označeni z zvezdico (*).

Zelo pogosti: 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 *protijedrna protitelesa in protitelesa proti gladkim mišicam* (kar lahko nakazuje možnost avtoimunosti)

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb.

- rdeče ali vijoličaste pike na koži, krvavitev pod kožo (*avtoimunska trombocitopenija*)
- vnetje žleze ščitnice (*avtoimunski tiroiditis*)
- šibkost in bolečine v stopalih in dlaneh zaradi poškodovanih živcev (*Guillain-Barréjev sindrom*)
- vnetje jeter (*avtoimunski hepatitis*)
- zmanjšano število krvnih celic (*avtoimunska hemolitična anemija, avtoimunska aplastična anemija*)
- rezultati preiskav krvi, pozitivni za *protinevtrofilna citoplazemska protitelesa* (kar bi lahko povzročilo avtoimunsko vnetje in otekanje krvnih žil ter morda povečalo stopnjo okužb)
- vrsta raka, ki ga imenujemo levkemija

Če imate vprašanja o simptomih ali neželenih učinkih, ali če vas kakšen simptom skrbi, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali medicinsko sestro.

Poročanje o neželenih učinkih

Če pri otroku 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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravnikom.

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 v hladilniku (2 °C–8 °C) največ 24 ur.

Infuzijska vrečka shranjujte v kovinski kaseti, dokler niste pripravljeni na uporabo. Po odstranitvi iz hladilnika shranjujte pri sobni temperaturi (15 °C–25 °C) največ 90 minut in ne dajajte nazaj v hladilnik.

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene človeške celice. Neuporabljeno zdravilo ali odpadke je treba odvreči v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje s snovmi človeškega izvora. To zdravilo bo vašemu otroku dajal usposobljen zdravnik, ki je odgovoren za to, da bo zdravilo pravilno odvrženo. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Strimvelis

- 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 x 10⁶ 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 na voljo v zaprtem vsebniku.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italija

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://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:

Previdnostni ukrepi med ravnanjem ali dajanjem zdravila

Zdravstveni delavci, ki imajo opravka z zdravilom Strimvelis, morajo upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (uporabljati rokavice, zaščitna oblačila in zaščito za oči) za preprečitev morebitnega prenosa infekcijskih bolezni.

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.

Previdnostni ukrepi pri odstranjevanju zdravila

Pri ravnanju z materiali človeškega izvora je treba upoštevati lokalne smernice za neuporabljena zdravila in odpadke. Ves material, ki je bil v stiku z zdravilom Strimvelis (trdne ali tekoče odpadke), je treba v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z materiali človeškega izvora obravnavati kot potencialno kužne odpadke.

Nenamerna izpostavitve

Preprečiti je treba nenamerno izpostavitve zdravilu Strimvelis. V primeru nenamerne izpostavitve je treba upoštevati lokalne smernice za ravnanje z materiali človeškega izvora, ki lahko vključujejo umivanje kontaminirane kože in odstranjevanje kontaminiranih oblačil. Delovne površine in material, ki so lahko bili v stiku z zdravilom Strimvelis, je treba dekontaminirati z ustreznim dezinfekcijskim sredstvom.