

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Strimvelis dispersie perfuzabilă 1-10 x 10⁶ celule/ml

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

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

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Medicamentul este ambalat în una sau mai multe pungi de perfuzie. Fiecare pungă de perfuzie de Strimvelis specifică pacientului conține o fracție celulară autologă îmbogățită cu celule CD34⁺ care conține celule CD34⁺ transduse cu vector retroviral care codifică secvența umană pentru ADA din cADN.

Eticheta fiecărui lot prezintă informațiile cantitative privind celulele CD34⁺/kg și numărul total de celule din produs. Concentrația este de 1-10 x 10⁶ celule CD34⁺/ml.

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține sodiu 0,15 mmol per ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie perfuzabilă.

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

Strimvelis este destinat exclusiv administrării autologe (vezi pct. 4.4).

Este necesară o rezervă de celule stem CD34⁺ care să conțină cel puțin 1 x 10⁶ celule CD34⁺/kg. Aceasta trebuie recoltată de la pacient cu cel puțin 3 săptămâni înainte de tratamentul cu Strimvelis. Rezerva de celule stem se recoltează pentru utilizarea ca tratament de salvare în cazul în care apar probleme în timpul procesului de obținere a produsului, în cazul rejetului de transplant sau al aplaziei medulare prelungite după tratament.

Pacientul trebuie să aibă capacitatea să doneze celule CD34⁺ suficiente pentru a asigura un număr minim de 4 x 10⁶ celule CD34⁺/kg purificate, necesar pentru obținerea Strimvelis.

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

Condiționarea anterioară tratamentului

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

Premedicație

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

Doze

Intervalul de doze recomandat pentru Strimvelis este cuprins între 2 și 20 x 10⁶ celule CD34⁺/kg.

În cazul în care produsul conține mai puțin de 2 x 10⁶ celule CD34⁺/kg, medicul curant trebuie să decidă dacă administrarea trebuie continuată, ținând cont de raportul risc/beneficiu individual. Eșecul terapeutic a fost observat la un pacient tratat în studiile clinice cu <2 x 10⁶ celule CD34⁺/kg.

Strimvelis trebuie administrat o singură dată.

Grupuri speciale de pacienți

Vârșnici

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Strimvelis la copii cu vârsta mai mică de 6 luni sau peste 6 ani și 7 luni nu au fost stabilite (vezi pct. 4.4). Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Strimvelis este destinat numai administrării în perfuzie intravenoasă.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Profioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia precauțiile adecvate (purtarea de mănuși, echipament de protecție și protecții oculare) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase la manipularea medicamentului.

Pentru instrucțiuni privind prepararea, expunerea accidentală și eliminarea Strimvelis, vezi pct. 6.6.

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

Viteza perfuziei nu trebuie să depășească 5 ml/kg/oră. Durata administrării este de aproximativ 20 de minute (vezi pct. 6.6). După administrare, trebuie utilizată o seringă de 50 ml umplută cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru spălarea pungii cu soluție perfuzabilă.

4.3 Contraindicații

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

Prezența sau antecedente de leucemie sau mielodisplazie.

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

Utilizarea în trecut a terapiei genice.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Trebuie aplicate cerințele privind trasabilitatea pentru medicamentele de terapie avansată pe bază de celule. Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat și numele pacientului tratat trebuie păstrate pe o perioadă de 30 ani.

Administrare autologă

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

Riscul de oncogeneză inserțională

S-a raportat un caz de leucemie cu celule T limfoide la un copil cu ADA-SCID după 4,7 ani de la tratamentul cu Strimvelis (vezi pct. 4.8).

Se recomandă ca pacienții să fie monitorizați pe termen lung prin vizite efectuate cel puțin o dată pe an timp de unsprezece ani și apoi la 13 și 15 ani după tratamentul cu Strimvelis, cu includerea unei hemograme complete cu formulă leucocitară, a parametrilor biochimici și a hormonului de stimulare tiroidiană.

Generale

Efectele pe termen lung și durabilitatea Strimvelis în ceea ce privește ADA-SCID nu au fost evaluate în mod sistematic pentru mai mult de 8 ani de la tratament (vezi pct. 5.1).

Manifestările neimunologice ale ADA-SCID pot să nu răspundă la Strimvelis.

S-au raportat cazuri de papiloame cutanate, electroforeza anormală a proteinelor serice și un caz din fiecare, de lipofibrom, masă pulmonară și repertoar V beta scăzut al celulelor T. Nu s-a stabilit nicio dovadă de cauzalitate a medicamentului.

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

Trebuie luate în considerare atenționările și precauțiile medicamentelor de condiționare mieloablativă.

Reconstituire imunitară

În timpul studiilor clinice, valorile numărului de limfocite T (CD3+) și NK (CD56+) s-au îmbunătățit în urma tratamentului. Valorile mediane la 3 ani ulterior terapiei genice s-au situat sub intervalul normal. Se recomandă urmărirea în continuare.

Complicații la nivelul cateterului venos central (CVC), incluzând infecții și tromboze

S-au raportat evenimente adverse asociate utilizării cateterelor venoase centrale (CVC) (de exemplu infecții CVC grave și tromboză la nivelul dispozitivului). Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea eventualelor evenimente asociate cateterului.

Reacții de hipersensibilitate și asociate perfuziei

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

Eșecul grefei

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

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

Transmiterea unui agent infecțios

Există un mic risc de transmitere a agenților infecțioși. Prin urmare, profesioniștii din domeniul sănătății care administrează Strimvelis trebuie să monitorizeze pacienții din punct de vedere al semnelor și simptomelor de infecții după tratament și să trateze în mod adecvat, dacă este necesar.

Afecțiuni autoimune și imunogenitate

Pacienții cu ADA-SCID pot dezvolta afecțiuni autoimune. În studiile clinice, o proporție de 67% (12 din 18) de pacienți tratați au prezentat fie anticorpi cu acțiune autoimună, fie alte manifestări (de exemplu, trombocitopenie autoimună, anemie aplastică autoimună, hepatită autoimună și Sindrom Guillain-Barré) (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea regulată pentru depistarea eventualelor afecțiuni autoimune clinice. Nu s-au efectuat teste de imunogenitate cu Strimvelis.

Tratamentul pacienților cu vârsta mai mică de 6 luni și mai mare de 6 ani și 7 luni

Tratamentul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu vârsta mai mică de 6 luni și mai mare de 6 ani și 7 luni, deoarece nu există date clinice la aceste intervale de vârstă. Pacienții cu vârstă mai mare sunt în mai mică măsură, în mod uzual, să doneze numere crescute de celule CD34+, ceea ce poate însemna ca pacienții cu vârsta mai mare să nu poată fi tratați. Este posibil, de asemenea, ca generarea cu succes a celulelor T după tratament să fie afectată de funcția reziduală a timusului, care poate fi afectată la copiii cu vârsta mai mare. Utilizarea acestui medicament la pacienții cu vârsta mai mare decât a celor studiați anterior trebuie luată în considerare cu atenție și rezervată numai pentru ocaziile în care au fost epuizate toate celelalte opțiuni de tratament rezonabile.

Testarea serologică

Toți pacienții trebuie testați pentru HIV-1/2, HTLV-1/2, VHB, VHC și mycoplasma înainte de colectarea de măduvă osoasă, pentru a asigura acceptarea materialului celular sursă pentru fabricarea Strimvelis. Pacienții cu rezultat anterior pozitiv la testul pentru hepatita C pot fi tratați cu Strimvelis, cu condiția să demonstreze absența infecției în curs de desfășurare utilizând un test de acid nucleic cu o limită de

cuantificare ≤ 15 unități internaționale/ml. Sunt necesare rezultate negative ale testelor în cel puțin 3 secvențe succesive pe o perioadă de cel puțin 4 săptămâni, după finalizarea tratamentului pentru hepatita C, testul final fiind efectuat cu cel mult 3 zile înainte de recoltarea celulelor.

Donarea de sânge, organe, țesuturi și celule

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

După administrarea Strimvelis

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

Conținut de sodiu

Acest medicament conține 42 mg până la 137 mg sodiu pe doză echivalent cu 2% până la 7% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Vaccinuri vii

Siguranța imunizării cu vaccinuri virale vii în urma tratamentului cu Strimvelis nu a fost studiată. Nu se recomandă vaccinarea cu virus viu în timpul celor 6 săptămâni care precedă începerea condiționării non-mieloablative și până la recuperarea hematologică și imunologică în urma tratamentului cu Strimvelis.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Având în vedere că Strimvelis nu este destinat utilizării la adulți nu sunt disponibile date la om privind utilizarea în timpul sarcinii sau lactației și studii de reproducere la animale.

În ceea ce privește fertilitatea, consultați RCP al medicamentului de condiționare. Trebuie reținut că medicul curant trebuie să informeze părinții/apartinătorii pacientului cu privire la opțiunile de crioconservare a celulelor stem spermatogonice sau a țesutului ovarian.

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța utilizării Strimvelis a fost evaluată la 33 subiecți, adică 22 pacienți tratați în programul de dezvoltare clinică și 11 pacienți tratați în condiții de disponibilitate pe piață, cu o durată mediană a urmăririi de 12 ani pentru pacienții tratați în studii clinice și 1,5 ani pentru pacienții tratați în condiții de disponibilitate pe piață.

Având în vedere numărul mic de pacienți și dimensiunea redusă a cohortelor, reacțiile adverse enumerate în tabel de mai jos poate să nu ofere o perspectivă completă asupra naturii și frecvenței acestor evenimente. Reacțiile adverse severe includ leucemie acută cu celule T și afecțiuni autoimune (de exemplu, anemie hemolitică autoimună, anemie aplastică autoimună, hepatită autoimună, trombocitopenie autoimună și sindrom Guillain-Barré). Reacția adversă raportată cel mai frecvent a fost febra.

Prezentarea reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate în continuare în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de categoria de frecvență. Categoriile de frecvență utilizate sunt: foarte frecvente ($\geq 1/10$) și frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

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

^aReacții adverse considerate potențial asociate condiționării cu busulfan

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Leucemia cu celule T limfoide din cauza oncogenezei inserționale

În rândul a 33 de pacienți cu ADA-SCID tratați cu Strimvelis s-a raportat un caz de leucemie cu celule T limfoide la un copil (frecvență: 3%). Acest eveniment a apărut la 4,7 ani de la tratamentul cu Strimvelis. Analiza situsului de inserție retrovirală (SIR) a identificat o singură clonă dominant localizată la aproximativ 40 kb în amonte de gena LMO2, o oncogenă cunoscută, cu o abundență $\geq 98\%$.

Reconstrucție imună

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

hipotiroidiei și a rezultatului pozitiv pentru ANA. În plus, reacțiile adverse asociate alergiilor din tabel au fost raportate în majoritate în timpul perioadei de monitorizare cu durata între 3 luni și 3 ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunostimulatoare, alte imunostimulatoare, codul ATC: **L03AX**.

Mecanism de acțiune

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

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

Efecte farmacodinamice

Proporția mediană de celule modificate genetic din sângele periferic la 1 an și la 3 ani după tratament, la pacienții înscriși în studiul pivot, a fost de 28% (interval 6%-92%) și 30% (interval 8%-101%) în cazul CD19⁺ și, respectiv, de 73% (interval 20%-100%) și 67% (interval 39%-82%) în cazul celulelor CD3⁺. Proporția mediană de celule modificate genetic din sângele periferic la 8 ani, pentru pacienții înscriși în monitorizarea pe termen lung, au fost 97% (interval 1%-101%) în cazul CD19⁺ și 101% (interval 1%-101%) în cazul celulelor CD3⁺.

Prezența transgenei (gena transferată) duce la creșterea expresiei ADA. La un an după tratament, activitatea mediană a ADA (adenozin dezaminază din celule mononucleare) în limfocitele din sângele periferic a fost de 181,2 (interval 42,1-1678,2) nmol/oră/mg proteină, comparativ cu o valoarea mediană inițială (interval) de 80,6 (30,5-92,3) nmol/h/mg proteină. Activitatea ADA s-a menținut crescută pe toată durata perioadei de monitorizare de 8 ani.

Eficacitate și siguranță clinică

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

Pacienți tratați în studiul pivot

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

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

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

Criteriu final de evaluare	Moment inițial/ Înainte de tratament^a	Anul 3/ 3 ani după tratament^b
Supraviețuire n %	Nu se aplică	12 100%
Infecții severe n Rata de infecții severe / persoane-ani de monitorizare (interval de încredere 95%)	12 1,01 (0,68-1,46)	12 0,38 ^c (0,21-0,65)
Limfocite T (x10 ⁶ /l) n mediană (interval)	11 88,0 (19-2718)	11 828,0 (309-2458)
% subiecți cu RBC dAXP venoasă <100 nmol/ml după inițierea Strimvelis ^d n %	Nu se aplică ^e	11 100%

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

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

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

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

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

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

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

dovezi de prezență a lanțurilor policlonale V-beta la unul sau mai multe repere temporale după terapia genică.

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

Monitorizarea pe termen lung

A fost observată o rată de supraviețuire de 100% pentru toți cei 12 subiecți tratați în cadrul studiului pivot și de asemenea pentru cei 18 subiecți din analiza integrată, durata mediană a monitorizării fiind de aproximativ 12 ani. Supraviețuirea fără necesitatea utilizării unei intervenții în cadrul acestei populații din studiul pivot (definită ca supraviețuire în absența necesității reinițierii pe termen lung (≥ 3 luni) a ADA-PEG sau a transplantului de celule stem) a fost de 92% (11/12 subiecți) [82% (14/17 subiecți) pentru populația integrată]. Un subiect tratat în studiul pivot nu a avut date privind reinițierea ADA, și acesta a fost exclus din evaluarea supraviețuirii fără utilizarea unei intervenții în populația integrată. Administrarea ADA-PEG pe termen lung (mai mult de 3 luni durată neîntreruptă) a fost utilizată de trei subiecți; doi dintre acești subiecți au primit ulterior un transplant de celule stem de la un frate sau soră compatibil(ă), iar un pacient a continuat tratamentul cronic cu ADA-PEG. Alt subiect a avut nevoie de administrare temporară de ADA-PEG, datorită unei reacții autoimune (vezi pct. 4.4).

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

Tabelul 2 Rata cumulativă de infecții severe / persoane-ani de expunere (populația cu intenție de tratament (ITT) combinată din studiul pivot și de monitorizare pe termen lung)*

Perioadă de timp	Înainte de tratament	După tratament							
		3 luni – 1 an	Până la 2 ani	Până la 3 ani	Până la 4 ani	Până la 5 ani	Până la 6 ani	Până la 7 ani	Până la 8 ani
Nr. de subiecți	17	17	17	17	16	15	15	15	15
Nr. de infecții severe	40	11	18	18	20	20	21	21	21
Rata de infecții severe / persoane-ani	1,08	0,73	0,56	0,35	0,30	0,24	0,22	0,19	0,17

* Cu excepția datelor referitoare la un pacient din studiul Pilot 1 care nu a fost urmărit până la 13 ani după terapia genică. n/a: nu se aplică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

6 ore

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții care trebuie luate la manipularea sau administrarea medicamentului

Profioniștii din domeniul sănătății care manipulează Strimvelis trebuie să ia precauțiile adecvate (purtarea de mănuși, echipament de protecție și protecții oculare) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.

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

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

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

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Trebuie respectate ghidurile locale privind manipularea materialelor derivate umane, pentru medicamentele neutilizate sau materialele reziduale. Toate materialele care au fost în contact cu Strimvelis (reziduuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca reziduuri potențial infecțioase, în conformitate cu ghidurile locale privind manipularea materialelor derivate umane.

Expunerea accidentală

Trebuie evitată expunerea accidentală la Strimvelis. Trebuie respectate ghidurile locale privind manipularea materialelor derivate umane în cazul expunerii accidentale, care pot include spălarea pielii contaminate și eliminarea îmbrăcăminții contaminate. Suprafețele de lucru care pot să fi fost în contact cu Strimvelis trebuie decontaminate cu dezinfectant adecvat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1097/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 Mai 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 30 Aprilie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

LL/AAAA

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

ANEXA II

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

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

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

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

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

• **Planul de management al riscului (PMR)**

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

• **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de comercializarea Strimvelis în fiecare Stat Membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să agreeze cu Autoritatea Competentă locală conținutul și formatul materialelor educaționale pentru părinți/apartinători și profesioniști din domeniul sănătății, detaliile cu privire la prescripția medicală restrictivă și accesul controlat/formularul de consimțământ pentru administrarea produsului, incluzând tipul de comunicare, modalitățile de distribuție și orice aspecte ale programului.

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

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

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

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

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

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

RECIPIENT EXTERN

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Strimvelis dispersie perfuzabilă 1-10 x 10⁶ celule/ml

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fracție celulară autologă îmbogățită cu celule CD34⁺ care conține celule CD34⁺ transduse cu vector retroviral care codifică secvența umană pentru adenozin dezaminază (ADA) din cADN cu o concentrație de 1-10 x 10⁶ celule CD34⁺/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și clorură de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă.

Număr de pungi pentru perfuzie:

Număr total de celule: x 10⁶

Celule CD34⁺/kg: x 10⁶

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrare intravenoasă.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

Exp.: {ZZ luna AAAA} {oră:min}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi între 15-30°C

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

Acest medicament conține celule umane modificate genetic.
Trebuie respectate ghidurile locale privind manipularea materialelor derivate umane, pentru medicamentele neutilizate sau materialele reziduale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1097/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot:
Cod de identificare al pacientului:
DIN:

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

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

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

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

Strimvelis dispersie perfuzabilă 1-10 x 10⁶ celule/ml
Pentru administrare intravenoasă.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

Exp.: {ZZ luna AAAA} {oră:min}

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

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

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

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

6. ALTE INFORMAȚII

Numai pentru utilizare autologă.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient sau aparținător

Strimvelis dispersie perfuzabilă 1-10 x 10⁶ celule/ml

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

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

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca copilului dumneavoastră să i se administreze acest medicament, deoarece conține informații importante pentru copilul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Medicul copilului dumneavoastră vă va înmâna un Card de alertă pentru pacient care conține informații importante privind siguranța despre tratamentul cu Strimvelis al copilului dumneavoastră. Citiți-l cu atenție și respectați instrucțiunile de acolo.
- Purtați Cardul de alertă al pacientului la dumneavoastră în permanență și întotdeauna arătați-l medicului dumneavoastră sau asistentei medicale când vă adresați acestora pentru copilul dumneavoastră sau dacă copilul dumneavoastră merge la spital.

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Strimvelis și pentru ce se utilizează

Strimvelis este un tip de medicament obținut prin **terapie genică**. Este fabricată special pentru fiecare pacient.

Strimvelis este utilizat la copii pentru tratamentul unei boli grave denumite **ADA-SCID (imunodeficiență severă combinată ce are cauză deficitul de adenozin dezaminază)**. Este utilizat atunci când copilul dumneavoastră nu poate primi un transplant de măduvă osoasă de la un donator din familie din cauza faptului că potrivirea nu este suficient de strânsă.

ADA-SCID apare din cauza unei gene defectuoase din globulele de sânge ale sistemului imunitar al copilului dumneavoastră. Ca rezultat, globulele nu produc o cantitate suficientă dintr-o enzimă numită adenozin deaminază (ADA) și sistemul imunitar al copilului dumneavoastră nu funcționează în mod adecvat pentru a apăra organismul împotriva infecțiilor.

Pentru a fabrica Strimvelis, celule stem din măduva osoasă a copilului dumneavoastră sunt modificate în laborator pentru a introduce o genă care produce ADA. Atunci când aceste celule stem modificate sunt

administrare copilului dumneavoastră, acestea se pot divide pentru a produce diferite tipuri de globule din sânge, inclusiv globule implicate în sistemul imunitar al copilului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte ca copilul dumneavoastră să i se administreze Strimvelis

Strimvelis nu poate fi utilizat la unele persoane

Strimvelis nu trebuie administrat dacă copilul dumneavoastră:

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

Atenționări și precauții

Informațiile despre medicamentele pe bază de celule, cum este Strimvelis, trebuie păstrate timp de 30 ani la spital. Informațiile păstrate despre copilul dumneavoastră vor fi reprezentate de numele copilului dumneavoastră și numărul lotului de Strimvelis administrat copilului dumneavoastră.

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

Introducerea unei noi gene în ADN poate provoca cancer de sânge. A existat un caz de cancer de sânge numit leucemie la un pacient la câțiva ani după tratamentul cu Strimvelis. Prin urmare, este important ca copilul dumneavoastră să fie monitorizat pentru simptome de leucemie. Acestea includ febră, lipsă de aer, paloare, transpirații nocturne, oboseală, ganglioni umflați, infecții frecvente, tendința de sângerare și/sau învinețire cu ușurință sau mici pete roșii sau purpurii sub piele. Dacă apare orice astfel de simptom la copilul dumneavoastră, trebuie să îl contactați imediat pe medicul dumneavoastră.

Înainte de tratamentul cu Strimvelis, copilului dumneavoastră i se vor administra alte medicamente (vezi pct. 3 și 4 pentru informații suplimentare privind aceste medicamente, incluzând reacțiile adverse posibile).

În cazul în care copilul dumneavoastră a avut anterior un rezultat pozitiv pentru hepatita C, acesta poate fi totuși tratat în anumite condiții. Medicul dumneavoastră va discuta despre acest lucru cu dumneavoastră, dacă este necesar.

Cateterul venos central este un tub subțire, flexibil, care este introdus de un medic într-o venă mare pentru a accesa fluxul sanguin al copilului dumneavoastră. Riscurile acestor linii sunt reprezentate de infecții și formarea de cheaguri de sânge. Medicul și asistentele medicale îl vor monitoriza pe copilul dumneavoastră pentru depistarea eventualelor complicații la nivelul cateterului venos central.

Tratamentul cu Strimvelis nu a avut succes la unii pacienți. Acestor pacienți li s-au oferit opțiuni alternative de tratament.

Există un mic risc de infecție ca rezultat al tratamentului. Medicii și asistentele copilului dumneavoastră îl vor monitoriza pe tot parcursul perfuziei pentru depistarea eventualelor semne de infecție și vor furniza tratament dacă este necesar.

La unii pacienți pot apărea afecțiuni autoimune, adică declanșarea unui răspuns imunitar împotriva propriilor celule sau țesuturi (vezi pct. 4). Medicul copilului dumneavoastră va discuta acest lucru cu dumneavoastră dacă este necesar.

După tratament, copilul dumneavoastră trebuie să nu doneze sânge, organe, țesuturi sau celule la orice moment în viitor. Aceasta deoarece Strimvelis este un medicament de terapie genică.

Când tratamentul cu Strimvelis nu poate fi încheiat

În unele cazuri, ar putea fi imposibilă continuarea tratamentului cu Strimvelis conform planificării pentru motive precum:

- a existat o problemă în momentul în care celulele au fost colectate din măduva copilului dumneavoastră pentru a obține medicamentul
- nu au existat suficiente celule din tipul necesar în țesutul colectat din corpul copilului dumneavoastră, pentru obținerea medicamentului
- medicamentul nu îndeplinește toate testele de calitate
- medicamentul a ajuns prea târziu la clinica unde este tratat copilul dumneavoastră.

Înainte de administrarea Strimvelis, copilului dumneavoastră i se va administra chimioterapie pentru a îndepărta măduva osoasă existentă. Dacă Strimvelis nu poate fi administrat după chimioterapie sau dacă celulele stem modificate nu prind (nu se grefează) în organismul copilului dumneavoastră, medicul va administra copilului dumneavoastră celule stem înlocuitoare, folosind cantitatea de rezervă care a fost recoltată și pusă la păstrare înainte de începerea tratamentului (vezi și pct. 3, *Cum se administrează Strimvelis*).

Este posibil să aveți nevoie de alt tratament

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

Strimvelis împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente.

Copilului dumneavoastră trebuie să nu i se administreze vaccinuri numite vaccinuri vii cu 6 săptămâni înainte de a i se administra medicamentul de condiționare pentru pregătirea pentru tratamentul cu Strimvelis, nici după tratament, în timp ce sistemul imunitar al copilului dumneavoastră se recuperează.

Strimvelis conține sodiu

Acest medicament conține 42 mg până la 137 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare doză. Aceasta este echivalentă cu 2% până la 7% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

3. Cum se administrează Strimvelis

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

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

Se recoltează două eșantioane

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

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

Înainte și în timpul tratamentului cu Strimvelis

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

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse asociate Strimvelis sunt provocate de faptul că sistemul imunitar devine supra-activ și atacă propriile țesuturi ale organismului. Unele reacții adverse pot fi asociate medicamentului busulfan utilizat pentru a pregăti măduva osoasă a copilului dumneavoastră pentru tratament; acestea sunt marcate cu un asterisc (*) în lista de mai jos.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane:

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

Frecvente: până la 1 din 10 persoane.

- pete roșii sau vineții pe piele, sângerare sub suprafața pielii (*trombocitopenică autoimună*)
- inflamație a glandei tiroide (*tiroidită autoimună*)
- slăbiciune și durere la nivelul mâinilor și picioarelor provocată de deteriorări ale nervilor (*sindrom Guillain-Barré*)
- inflamație a ficatului (*hepatită autoimună*)
- număr redus de celule din sânge (*anemie hemolitică autoimună, anemie aplastică autoimună*)
- rezultate pozitive ale testelor de sânge pentru *anticorpi citoplasmatici antineutrofile* (care pot duce la inflamație autoimună și umflare a vaselor de sânge și nivel posibil crescut de infecții)
- un tip de cancer de sânge numit leucemie

Dacă aveți orice întrebări cu privire la simptome sau reacții adverse sau dacă sunteți îngrijorat de oricare dintre simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Strimvelis

Informațiile următoare sunt destinate numai medicilor.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

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

Acest medicament conține celule umane modificate genetic.

Trebuie respectate ghidurile locale privind manipularea materialelor derivate umane, pentru medicamentele neutilizate sau materialele reziduale. Având în vedere că acest medicament va fi administrat de un medic calificat, acesta este responsabil pentru eliminarea corectă a medicamentului. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Strimvelis

- Substanța activă este o fracție celulară autologă (obținută de la pacient) îmbogățită cu celule CD34⁺ care conține celule CD34⁺ transduse cu vector retroviral care codifică secvența umană pentru ADA din cADN. Concentrația este de 1-10 x 10⁶ celule CD34⁺/ml.
- Celălalt component este clorură de sodiu (vezi „*Strimvelis conține sodiu*” la pct. 2).

Cum arată Strimvelis și conținutul ambalajului

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italia

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Alte surse de informații

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

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

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Precauții care trebuie luate la manipularea sau administrarea medicamentului

Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Strimvelis trebuie să ia precauțiile adecvate (purtarea de mănuși, echipament de protecție și protecții oculare) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.

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

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

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

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Trebuie respectate ghidurile locale privind manipularea materialelor derivate umane, pentru medicamentele neutilizate sau materialele reziduale. Toate materialele care au fost în contact cu Strimvelis (reziduuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca reziduuri potențial infecțioase, în conformitate cu ghidurile locale privind manipularea materialelor derivate umane.

Expunerea accidentală

Trebuie evitată expunerea accidentală la Strimvelis. Trebuie respectate ghidurile locale privind manipularea materialelor derivate umane în cazul expunerii accidentale, care pot include spălarea pielii contaminate și eliminarea îmbrăcăminții contaminate. Suprafețele de lucru care pot să fi fost în contact cu Strimvelis trebuie decontaminate cu dezinfectant adecvat.