

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Strimvelis 1-10 x 10⁶ stanica/ml disperzija za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Stanična frakcija obogaćena autolognim CD34⁺ stanicama koja sadrži CD34⁺ stanice transducirane retrovirusnim vektorom koji kodira sekvencu cDNA humane adenozin deaminaze (ADA) iz humanih hematopoetskih matičnih/progenitorskih (CD34⁺) stanica.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Ovaj lijek pakiran je u jednu ili više infuzijskih vrećica. Svaka infuzijska vrećica lijeka Strimvelis specifična je za bolesnika i sadrži staničnu frakciju obogaćenu autolognim CD34⁺ stanicama koja sadrži CD34⁺ stanice transducirane retrovirusnim vektorom koji kodira sekvencu cDNA humane ADA-e.

Kvantitativne informacije o broju CD34⁺ stanica/kg i ukupnom broju stanica u lijeku navedene su na pakiranju svake serije lijeka. Koncentracija iznosi 1-10 x 10⁶ CD34⁺ stanica/ml.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 0,15 mmol natrija po ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za infuziju.

Mutna do bistra, bezbojna do ružičasta disperzija stanica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Strimvelis je indiciran za liječenje bolesnika s teškom kombiniranom imunodeficijencijom uzrokovanom nedostatkom adenozin deaminaze (engl. *severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency*, ADA-SCID), za koje nije dostupan prikladan davatelj matičnih stanica s podudarnim humanim leukocitnim antigenom (HLA) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Strimvelis se mora primijeniti u specijalističkom transplantacijskom centru i mora ga primijeniti liječnik koji već ima iskustva u liječenju i zbrinjavanju bolesnika s ADA-SCID-om te primijeni *ex vivo* pripremljenih genskih lijekova s autolognim CD34⁺ stanicama. Strimvelis se smije primijeniti tek nakon razgovora s bolesnikom i/ili njegovom obitelji. Od bolesnika se očekuje da se uključe u registar liječenih bolesnika i da ih se dugoročno prati.

Strimvelis je namijenjen samo za autolognu primjenu (vidjeti dio 4.4).

Potreban je rezervni uzorak CD34⁺ matičnih stanica koji sadrži najmanje 1 x 10⁶ CD34⁺ stanica po kilogramu. Taj uzorak treba uzeti od bolesnika najmanje 3 tjedna prije liječenja lijekom Strimvelis. Rezervne matične stanice prikupljaju se za spasonosno liječenje u slučaju neuspjeha tijekom proizvodnje lijeka, neuspješnog presađivanja ili dugotrajne aplazije koštane srži nakon liječenja.

Od bolesnika se mora moći prikupiti dovoljno CD34⁺ stanica kako bi se dobilo najmanje 4 x 10⁶ pročišćenih CD34⁺ stanica/kg potrebnih za proizvodnju lijeka Strimvelis.

Prije infuzije mora se potvrditi da bolesnikov identitet odgovara osnovnim jedinstvenim informacijama o bolesniku navedenima na infuzijskoj vrećici/vrećicama i/ili spremniku lijeka (vidjeti dijelove 4.4 i 6.6).

Kondicioniranje prije liječenja

Preporučuje se primijeniti intravenski busulfan u dozi od 0,5 mg/kg svakih 6 sati tijekom dva uzastopna dana, počevši tri dana prije primjene lijeka Strimvelis. Ukupna doza busulfana je 4 mg/kg, podijeljeno na 8 doza od 0,5 mg/kg. Vrijednosti busulfana u plazmi treba odrediti nakon prve doze svakog dana serijskim uzorkovanjem krvi primjenom odgovarajuće metode. Ako AUC busulfana premaši 4000 nanograma/ml*h (974 µmol/l*min), dozu treba u odgovarajućoj mjeri smanjiti na temelju AUC-a.

Premedikacija

Preporučuje se primijeniti intravenski antihistaminik 15 – 30 minuta prije infuzije lijeka Strimvelis.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Strimvelis kreće se u rasponu od 2 do 20 x 10⁶ CD34⁺ stanica/kg.

Ako lijek sadrži manje od 2 x 10⁶ CD34⁺ stanica/kg, nadležni liječnik treba odlučiti hoće li nastaviti s njegovom primjenom na temelju ocjene koristi i rizika za pojedinog bolesnika. U kliničkim je ispitivanjima zabilježen terapijski neuspjeh u jednog bolesnika liječenog dozom od < 2 x 10⁶ CD34⁺ stanica/kg.

Strimvelis se smije primijeniti samo jedanput.

Posebne populacije

Starije osobe

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u bolesnika u dobi od > 65 godina i nije se ispitivao u toj dobnoj skupini.

Oštećenje funkcije bubrega

Ovaj lijek nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Ne očekuje se da će biti potrebno prilagoditi dozu.

Oštećenje funkcije jetre

Ovaj lijek nije ispitivan u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Ne očekuje se da će biti potrebno prilagoditi dozu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Strimvelis u djece mlađe od 6 mjeseci i one starije od 6 godina i 7 mjeseci nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.4). Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Strimvelis se primjenjuje isključivo intravenskom infuzijom.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Zdravstveni radnici trebaju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nošenje rukavica i naočala) kako bi izbjegli mogući prijenos zaraznih bolesti kada rukuju lijekom.

Za upute o pripremi, nehotičnom izlaganju i zbrinjavanju lijeka Strimvelis vidjeti dio 6.6.

Potrebno je koristiti set za transfuziju s filtrom. Treba koristiti samo filtre namijenjene za uporabu sa setovima za transfuziju, kako bi se spriječilo nehotično uklanjanje stanica iz lijeka.

Brzina infuzije ne smije biti veća od 5 ml/kg/h. Vrijeme primjene iznosi približno 20 minuta (vidjeti dio 6.6). Nakon primjene, vrećicu treba isprati uz pomoć štrcaljke volumena 50 ml napunjene otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na lijek ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Postojeća ili prijašnja leukemija ili mijelodisplazija.

Pozitivan nalaz virusa humane imunodeficijencije (HIV) ili prisutnost bilo kojeg drugog prenosivog infektivnog agensa navedenog u trenutno važećoj Direktivi EU-a o stanicama i tkivima prije prikupljanja koštane srži.

Prethodna genska terapija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Moraju se primjenjivati zahtjevi u pogledu sljedivosti lijekova za naprednu terapiju temeljenu na stanicama. Kako bi se osigurala sljedivost, naziv lijeka, broj serije i ime liječenog bolesnika potrebno je čuvati u razdoblju od 30 godina.

Autologna primjena

Strimvelis je namijenjen isključivo za autolognu primjenu i nikada se ne smije primijeniti u nijednog drugog bolesnika osim onoga koji je bio izvorni davatelj CD34⁺ stanica.

Rizik od insercijske onkogeneze

Prijavljen je jedan slučaj limfoidne leukemije T stanica u djeteta s ADA SCID-om 4,7 godina nakon liječenja lijekom Strimvelis (vidjeti dio 4.8).

Preporučuje se dugoročan nadzor bolesnika uz najmanje jedan posjet godišnje tijekom prvih jedanaest godina i zatim u 13. i 15. godini nakon liječenja lijekom Strimvelis, koji mora obuhvatiti kompletnu krvnu sliku i diferencijalnu krvnu sliku, biokemijske pretrage krvi i određivanje vrijednosti tireostimulirajućeg hormona.

Općenito

Dugoročni učinci i trajanje odgovora na Strimvelis kod ADA-SCID-a nisu sustavno procijenjeni dalje od 8 godina nakon liječenja (vidjeti dio 5.1).

Neimunološke manifestacije ADA-SCID-a možda neće odgovoriti na Strimvelis.

Prijavljeni su slučajevi kožnih papiloma, odstupanja u nalazima elektroforeze serumskih proteina i po jedan slučaj lipofibroma, mase u plućima i smanjenja V beta repertoara receptora T stanica. Nisu ustanovljeni dokazi uzročne povezanosti s lijekom.

U nekim slučajevima bolesnik možda neće moći primiti Strimvelis zbog problema u proizvodnji. Nakon primitka obavijesti, nadležni će liječnik možda morati prilagoditi bolesnikov program liječenja u skladu s time (npr. prekinuti kondicioniranje busulfanom i/ili primijeniti rezervne matične stanice, ako je to potrebno).

Moraju se uzeti u obzir upozorenja i mjere opreza lijeka za mijeloablativno kondicioniranje.

Imunološka rekonstitucija

Tijekom kliničkih ispitivanja broj T-limfocita (CD3+) i NK (CD56+) stanica poboljšao se nakon liječenja. Medijani vrijednosti 3 godine nakon genske terapije bili su ispod raspona normalnih vrijednosti. Preporučuje se kontinuirano praćenje.

Komplikacije povezane s uporabom centralnih venskih katetera (CVK) uključujući infekcije i tromboze

Prijavljeni su štetni događaji povezani s uporabom centralnih venskih katetera (CVK) (npr. ozbiljne infekcije na mjestu CVK-a, tromboza u uređaju). Bolesnike treba pomno nadzirati zbog mogućih događaja povezanih s kateterima.

Preosjetljivost i reakcije povezane s infuzijom

Ovaj lijek treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s preosjetljivošću na aminoglikozide ili goveđi serumski albumin.

Neuspješno usađivanje

U nekim je slučajevima liječenje bilo neuspješno. Neki su bolesnici morali nastaviti dugoročno liječenje nadomjesnom enzimskom terapijom i/ili primiti presadak matičnih stanica (vidjeti dio 5.1). Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog moguće pojave teških i oportunističkih infekcija, parametara imunološke rekonstitucije i potrebe za nadomjesnom terapijom intravenskim imunoglobulinom (IVIG); u slučaju izostanka odgovora, preporučuje se uvesti druga liječenja za ADA-SCID pod nadzorom liječnika.

Prijenos infektivnog agensa

Postoji mali rizik od prijenosa infektivnih agenasa. Zdravstveni radnici koji primjenjuju lijek Strimvelis stoga trebaju nadzirati bolesnike zbog moguće pojave znakova i simptoma infekcija nakon liječenja i liječiti ih na odgovarajući način, ako je potrebno.

Autoimunost i imunogenost

Bolesnici s ADA-SCID-om mogu razviti autoimunost. U kliničkim ispitivanjima 67 % (12 od 18) liječenih bolesnika imalo je ili autoimuna protutijela ili neke druge manifestacije (npr. autoimunu trombocitopeniju, autoimunu aplastičnu anemiju, autoimuni hepatitis i Guillain-Barréov sindrom) (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se redoviti nadzor zbog moguće pojave kliničkih znakova i simptoma autoimunosti.

Nije provedeno ispitivanje imunogenosti lijeka Strimvelis.

Liječenje bolesnika mlađih od 6 mjeseci i starijih od 6 godina i 7 mjeseci

Lijek treba primjenjivati uz oprez u bolesnika mlađih od 6 mjeseci i starijih od 6 godina i 7 mjeseci jer nema kliničkih podataka za te dobne skupine. U starijih je bolesnika mogućnost donacije velikih količina CD34⁺ stanica u načelu manja, što može značiti da se stariji bolesnici neće moći liječiti. Na uspješno stvaranje T stanica nakon liječenja vjerojatno će utjecati i rezidualna funkcija timusa koja se u starije djece može narušiti. Primjenu ovog lijeka u bolesnika starijih od dosad ispitivane populacije treba pažljivo razmotriti i rezervirati samo za one slučajeve u kojima su sve druge razumne terapijske mogućnosti iscrpljene.

Serološke pretrage

U svih bolesnika treba obaviti test na HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV i mikoplazmu prije prikupljanja koštanje srži kako bi se osiguralo prihvaćanje izvornog staničnog materijala za proizvodnju lijeka Strimvelis. Bolesnici koji su prethodno bili pozitivni na hepatitis C mogu se liječiti lijekom Strimvelis pod uvjetom da je dokazana odsutnost postojeće infekcije primjenom testa nukleinske kiseline s limitom kvantifikacije od ≤ 15 internacionalnih jedinica/ml. Negativni rezultati testa potrebni su u najmanje 3 uzastopna testiranja tijekom razdoblja od najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja hepatitisa C, a zadnji test treba biti obavljen ne više od 3 dana prije prikupljanja stanica.

Darivanje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici liječeni lijekom Strimvelis nikada u budućnosti ne smiju darovati krv, organe, tkiva ni stanice za presađivanje. Ova informacija navedena je u Kartici s upozorenjima za bolesnika.

Nakon primjene lijeka Strimvelis

Rezultati kontrole kakvoće druge faze bit će dostupni tek nakon infuzije lijeka. Ako se nakon infuzije lijeka utvrde klinički značajni problemi s kakvoćom, poput rezultata koji nisu u skladu sa specifikacijama, nadležni će liječnik biti obaviješten o tome. Liječnik treba nadzirati i/ili liječiti bolesnika sukladno potrebi.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 42 do 137 mg natrija po dozi, što odgovara 2 do 7 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Ne očekuje se da će Strimvelis ulaziti u interakcije s jetrenim enzimima iz obitelji citokroma P450 niti prijenosnicima lijekova.

Živa cjepiva

Sigurnost imunizacije živim virusnim cjepivima nakon liječenja lijekom Strimvelis nije ispitana. Cijepljenje živim virusnim cjepivima ne preporučuje se tijekom 6 tjedana koji prethode početku nemijeloablativnog kondicioniranja i do hematološkog i imunološkog oporavka nakon liječenja lijekom Strimvelis.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Budući da Strimvelis nije namijenjen za uporabu u odraslih osoba, podaci o uporabi tijekom trudnoće ili dojenja u ljudi i ispitivanja utjecaja na reprodukciju u životinja nisu dostupni.

U pogledu plodnosti pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za kondicioniranje. Potrebno je napomenuti da nadležni liječnik treba obavijestiti roditelje/njegovatelje bolesnika o mogućnostima krioprezervacije spermatozoida i matičnih stanica ili tkiva jajnika.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Strimvelis ne utječe ili ima zanemariv dugotrajan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lijeka Strimvelis ocjenjivala se u 33 ispitanika, tj. 22 bolesnika liječena u sklopu programa kliničkog razvoja i 11 bolesnika liječenih u uvjetima komercijalne primjene, uz medijan trajanja praćenja od 12 godina za bolesnike liječene u kliničkim ispitivanjima i 1,5 godina za bolesnike liječene u uvjetima komercijalne primjene.

S obzirom na malu populaciju bolesnika i veličinu kohorti, nuspojave navedene u tablici u nastavku možda ne pružaju cjelovit uvid u prirodu i učestalost tih događaja. Ozbiljne nuspojave uključuju akutnu leukemiju T stanica i autoimunost (npr. autoimunu hemolitičku anemiju, autoimunu aplastičnu anemiju, autoimuni hepatitis, autoimunu trombocitopeniju i Guillain-Barréov sindrom). Najčešće prijavljena nuspojava bila je pireksija.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave u nastavku navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Korištene kategorije učestalosti su: vrlo često ($\geq 1/10$) i često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija ^a , neutropenija ^a	autoimuna hemolitička anemija, autoimuna aplastična anemija, autoimuna trombocitopenija
Endokrini poremećaji	Hipotireoza	autoimuni tireoiditis
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine		akutna leukemija T stanica
Poremećaji živčanog sustava		Guillain-Barréov sindrom
Krvožilni poremećaji	hipertenzija ^a	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	astma, alergijski rinitis	
Poremećaji jetre i žuči		autoimuni hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	atopijski dermatitis, ekcem	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	
Pretrage	povišene vrijednosti jetrenih enzima ^a , pozitivan nalaz na antinuklearna protutijela, pozitivan nalaz na protutijela na glatke mišiće	pozitivan nalaz na antineutrofilna citoplazmatska protutijela

^aNuspojave za koje se smatra da bi mogle biti povezane s kondicioniranjem busulfanom

Opis odabranih nuspojava

Limfoidna leukemija T-stanica uslijed insercijske onkogeneze

Od 33 bolesnika s ADA-SCID-om koji su liječeni lijekom Strimvelis prijavljen je jedan slučaj limfoidne leukemije T stanica u jednog djeteta (učestalost: 3 %). Do ovog događaja došlo je 4,7 godina nakon liječenja lijekom Strimvelis. Analizom mjesta retrovirusnog umetanja (engl. *retroviral insertion site*, RIS) utvrđen je samo jedan dominantni klon smješten približno 40 kb uzlazno od gena LMO2 poznatog onkogenom, s visokim udjelom ≥ 98 %.

Imunološka rekonstitucija

Zbog svoje se prirode i vremena nastupa sve identificirane nuspojave navedene u tablici (osim onih koje bi mogle biti povezane s primjenom busulfana) smatraju povezanim s imunološkom rekonstitucijom. Te autoimune nuspojave prijavljene su u ispitanika nakon genske terapije. Većina ih je prijavljena tijekom razdoblja praćenja u trajanju od 3 mjeseca do 3 godine i većina ih se povukla, osim hipotireoze i pozitivnih nalaza testova na antinuklearna protutijela. Osim toga, nuspojave povezane s alergijom navedene u tablici također su prijavljene uglavnom tijekom razdoblja praćenja u trajanju od 3 mjeseca do 3 godine.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja o predoziranju lijekom Strimvelis.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, ostali imunostimulatori, ATK oznaka: L03AX

Mehanizam djelovanja

Nakon infuzije, CD34⁺ stanice usaduju se u koštanu srž, gdje regeneriraju hematopoetski sustav udjelom stanica koje eksprimiraju farmakološki aktivne razine enzima ADA.

Nakon uspješnog usađivanja bolesniku, očekuje se da će učinci lijeka biti doživotni.

Farmakodinamički učinci

Medijani postotaka genetski modificiranih stanica u perifernoj krvi godinu dana i 3 godine nakon liječenja, za bolesnike uključene u pivotalno ispitivanje, iznosili su 28 % (raspon: 6 %-92 %) odnosno 30 % (raspon: 8 %-101 %) za CD19⁺ stanice te 73 % (raspon: 20 %-100 %) odnosno 67 % (raspon: 39 %-82 %) za CD3⁺ stanice. Medijani postotaka genetski modificiranih stanica u perifernoj krvi 8 godina nakon liječenja, za bolesnike uključene u dugoročno praćenje, iznosili su 97 % (raspon: 1 %-101 %) za CD19⁺ stanice te 101% (raspon: 1 %-101 %) za CD3⁺ stanice.

Prisutnost transgena dovodi do povećane ekspresije enzima ADA. Godinu dana nakon liječenja, medijan aktivnosti enzima ADA (adenozin deaminaza u mononuklearnim stanicama) u limfocitima iz periferne krvi iznosio je 181,2 (raspon: 42,1 - 1678,2) nmol/h/mg proteina, u usporedbi s početnim medijanom koji je iznosio 80,6 (raspon: 30,5 - 92,3) nmol/h/mg proteina. Aktivnost enzima ADA ostala je povećana tijekom čitavog 8-godišnjeg razdoblja praćenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ukupno je 18 bolesnika s ADA-SCID-om bilo liječeno lijekom Strimvelis u sklopu jednog otvorenog pivotalnog ispitivanja (AD1115611; N=12), dva rana otvorena pilot ispitivanja (AD1117054/AD1117056; N=3) i programa milosrdne primjene lijeka (AD1117064; N=3). U ispitivanjima se ocjenjivala primjena lijeka Strimvelis u rasponu od $0,9 \times 10^6$ do $18,2 \times 10^6$ CD34⁺ stanica/kg. U svih se bolesnika prije genske terapije provelo kondicioniranje busulfanom, pri čemu je većina primila ukupnu dozu od 4 mg/kg intravenski tijekom 2 uzastopna dana prije infuzije CD34⁺ stanica. Četiri ispitanika prethodno su neuspješno bila podvrgnuta presađivanju matičnih stanica od haploidentičnog davatelja, dok je 15 od 18 ispitanika prethodno primalo nadomjesnu enzimsku terapiju goveđom adenozin deaminazom modificiranom polietilenglikolom (engl. *polyethylene-glycol-modified bovine adenosine deaminase*, PEG-ADA). Bolesnicima koji su prethodno primali PEG-ADA ta je terapija prekinuta 10 do 22 dana prije liječenja lijekom Strimvelis. Medijan dobi u cjelokupnom programu iznosio je 1,7 godina (raspon: od 0,5 do 6,1), a 61 % ispitanika bilo je muškog spola. Osamdeset i tri posto ispitanika bili su bijelci (56 % bijele rase/europskog podrijetla), a 28 % arapskog/sjevernoafričkog podrijetla), 11 % Afroamerikanci/Afrikanci, a 6 % Azijci.

Bolesnici liječeni u pivotalnom ispitivanju

Djelotvornost lijeka Strimvelis ocjenjivala se u 3-godišnjem otvorenom, prospektivnom ispitivanju provedenom u djece koja nisu imala HLA-podudarnog brata ili sestru koji bi bili davatelji matičnih

stanica i koji nisu uspješno odgovorili na PEG-ADA ili ga nisu podnosili ili im nije bio dostupan.

Rezultati zabilježeni nakon 3 godine u bolesnika liječenih u sklopu pivotalnog ispitivanja prikazani su u Tablici 1. Liječenje lijekom Strimvelis rezultiralo je stopom preživljenja od 100 % 3 godine nakon terapije, smanjenjem stope teških infekcija i povećanjem broja T-limfocita (CD3+), te je u svih ispitanika nakon početka ispitivanja dovelo do vrijednosti deoksiadenozin nukleotida u eritrocitima u venskoj krvi (engl. *red blood cell deoxyadenosine nucleotide*, RBC dAXP) koje su bile ispod patoloških vrijednosti (> 100 nmol/ml).

Tablica 1. Rezultati nakon 3 godine u populaciji koju se namjeravalo liječiti (engl. *intent-to-treat*, ITT) u pivotalnom ispitivanju*

Mjera ishoda	Početak ispitivanja/prije liječenja ^a	3. godina/3 godine nakon liječenja ^b
Preživljenje n %	nije primjenjivo	12 100 %
Teške infekcije n Stopa teških infekcija po osoba-godini promatranja (interval pouzdanosti od 95 %)	12 1,01 (0,68 – 1,46)	12 0,38 ^c (0,21 – 0,65)
T-limfociti (x 10 ⁶ /l) n medijan (raspon)	11 88,0 (19 – 2718)	11 828,0 (309 – 2458)
% ispitanika s vrijednošću RBC dAXP u venskoj krvi < 100 nmol/ml nakon primjene lijeka Strimvelis ^d n %	nije primjenjivo ^e	11 100 %

* Uključujući podatke za jednog bolesnika prikupljene nakon intervencije primjenom PEG-ADA (≥ 3 mjeseca liječenja) ili presađivanja hematopoetskih matičnih stanica

^a Teške infekcije: na temelju čitavog razdoblja prije liječenja (retrospektivno prikupljanje); T-limfociti: podaci su prikupljeni pri posjetu na početku ispitivanja. Bolesnik 10 nije imao početnu vrijednost za T-limfocite.

^b Preživljenje i teške infekcije: na temelju 3-godišnjeg razdoblja nakon liječenja; T-limfociti i dAXP: podaci su prikupljeni pri posjetu nakon 3 godine. Bolesnik 8 povukao se iz ispitivanja prije posjeta u 3. godini i stoga za njega nisu postojali podaci za T-limfocite i dAXP.

^c Teške infekcije su one koje zahtijevaju ili produljuju hospitalizaciju. U izračun nije uključeno 3-mjesečno razdoblje hospitalizacije neposredno nakon genske terapije.

^d dAXP=dAMP+dADP+dATP. Rezultati za dAXP temelje se na analizi onog postotka bolesnika s odgovorom na gensku terapiju koji su zadovoljili definiciju odgovarajuće metaboličke detoksikacije i stoga početna vrijednost nije primjenjiva.

^e Na početku ispitivanja, 9 od 11 (82 %) bolesnika imalo je dAXP < 100 nmol/ml. Svi ti bolesnici prethodno su primali PEG-ADA.

Funkcija T stanica: U bolesnika liječenih u pivotalnom ispitivanju je godinu dana nakon genske terapije zabilježena proliferacija T stanica kao odgovor na stimulaciju anti-CD3 protutijelima (medijan: 62 629 cpm, raspon: od 4531 do 252 173) i fitohemaglutininom (medijan: 140 642 cpm, raspon: od 11 119 do 505 607), a ti su se odgovori održali do 3. godine. Nalazi koji pokazuju da su vrijednosti kružnih molekula DNA izdvojenih iz T staničnih receptora (engl. *T-cell receptor excision circles*, TREC) u limfocitima u perifernoj krvi bile iznad početnih vrijednosti (medijan: 141, raspon: od 56 do 1542 kopija/100 ng DNA) nakon godinu dana i da su se ta povišenja održala do 3 godine nakon liječenja te da su svi ispitanici imali dokaze poliklonskih V-beta lanaca u jednoj ili više vremenskih točaka nakon genske terapije dodatno potvrđuju razvoj funkcionalnih T stanica.

Funkcija B stanica: Svih 12 ispitanika liječenih u pivotalnim ispitivanjima primalo je terapiju IVIG-om u trenutku probira, a 7 ispitanika (58 %) prekinulo je primjenu IVIG-a tijekom razdoblja

praćenja od 0 do 3 godine nakon genske terapije.

Dugoročno praćenje

U svih 12 ispitanika liječenih u pivotalnim ispitivanjima, kao i u 18 ispitanika uključenih u integriranu analizu, primijećena je stopa preživljenja od 100%, uz medijan praćenja od približno 12 godina. Preživljenje bez intervencije u toj populaciji iz pivotalnog ispitivanja (koje se definiralo kao preživljenje bez potrebe za dugoročnim ≥ 3 mjeseca) ponovnim uvođenjem PEG-ADA ili presađivanjem matičnih stanica) iznosilo je 92 % (11/12 ispitanika) (82 % [14/17 ispitanika] u populaciji uključenoj u integriranu analizu). Za jednog ispitanika liječenog u pilot ispitivanju nisu postojali podaci o ponovnom uvođenju PEG-ADA i stoga on nije bio uključen u analizu preživljenja bez intervencije u integriranoj populaciji. PEG-ADA se primjenjivao dugoročno (više od 3 mjeseca neprekidnog liječenja) u tri ispitanika; dva od ta tri ispitanika naknadno su primila presadak matičnih stanica od podudarnog brata ili sestre, dok je jedan nastavio primati kroničnu terapiju PEG-ADA-om. Još je jednom ispitaniku bila potrebna privremena primjena PEG-ADA zbog autoimunog događaja (vidjeti dio 4.4).

U tih bolesnika liječenih u pivotalnom ispitivanju i dugoročnom praćenju (engl. *long-term follow-up*, LTFU), stopa teških infekcija smanjivala se tijekom čitavog razdoblja praćenja (Tablica 2).

Tablica 2 Kumulativna stopa teških infekcija po osoba-godini izloženosti (kombinirana ITT populacija iz pivotalnog ispitivanja i dugoročnog praćenja)*

Vremensko razdoblje	Prije liječenja	Nakon liječenja							
		3 mj.-1 god.	Do 2 godine	Do 3 godine	Do 4 godine	Do 5 godina	Do 6 godina	Do 7 godina	Do 8 godina
Broj ispitanika	17	17	17	17	16	15	15	15	15
Broj teških infekcija	40	11	18	18	20	20	21	21	21
Stopa teških infekcija po osoba-godini	1,08	0,73	0,56	0,35	0,30	0,24	0,22	0,19	0,17

*Isključeni su podaci za jednog bolesnika iz Pilot 1 ispitivanja koji nije praćen do 13. godine nakon genske terapije. n/p: nije primjenjivo

5.2 Farmakokinetička svojstva

Strimvelis se primjenjuje kao terapija autolognim stanicama. Priroda lijeka Strimvelis je takva da se na njega ne mogu primijeniti konvencionalna ispitivanja farmakokinetike, apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na reprodukciju i razvoj.

Provedeno je 4-mjesečno ispitivanje biodistribucije u miševa. CD34⁺ stanice iz krvi pupkovine zdravih ljudi, transducirane vektorom koji se koristi u proizvodnji lijeka Strimvelis, intravenski su se primjenjivale miševima koji su prethodno bili kondicionirani busulfanom. Većina miševa ostvarila je rekonstituciju hematopoetskog sustava do kraja ispitivanja. Niske razine humanih stanica i vektorskih sekvenci pronađene su i u nehematopoetskim organima, što je u skladu s prisutnosti krvi koja sadrži transducirane humane stanice. Nije bilo nuspojava koje su utjecale na preživljenje, hematološke parametre niti histopatologiju glavnih organa, osim smanjenja tjelesne težine te atrofije testisa i jajnika, što je u skladu s primjenom busulfana.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti jer nije bio dostupan odgovarajući životinjski model na kojem bi se ocijenio tumorogeni potencijal lijeka Strimvelis zbog nemogućnosti postizanja dugotrajnog usađivanja transduciranih stanica u miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

6 sati

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi od 15 do 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Etilenvinilacetatna (EVA) infuzijska vrećica volumena 50 ml s luer priključkom sa šiljkom zatvorenim luer lock zatvaračem, zapakirana u vanjski spremnik za višekratnu uporabu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prilikom rukovanja ili primjene lijeka

Zdravstveni radnici koji rukuju lijekom Strimvelis trebaju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nošenje rukavica, zaštitne odjeće i zaštite za oči) kako bi izbjegli mogući prijenos zaraznih bolesti.

Strimvelis se isporučuje izravno u zdravstvenu ustanovu u kojoj će se primijeniti infuzija. Infuzijska vrećica/e stavlja/ju se u zatvoren vanjski spremnik. Vrećice se moraju čuvati u vanjskom spremniku dok sve ne bude spremno za njihovu primjenu.

Strimvelis je namijenjen isključivo za autolognu primjenu. Identitet bolesnika mora se prije infuzije usporediti s osnovnim jedinstvenim informacijama o bolesniku navedenima na primarnom i/ili vanjskom spremniku.

Nježno protresite infuzijsku vrećicu da bi se moguće nakupine stanica ponovno disperzirale, a zatim primijenite njezin sadržaj uz pomoć seta za transfuziju s filtrom kako bi se uklonile eventualne preostale nakupine stanica.

Mjere opreza koje treba poduzeti za zbrinjavanje lijeka

Za zbrinjavanje neiskorištenog lijeka ili otpadnog materijala treba se pridržavati nacionalnih smjernica o rukovanju materijalom ljudskog podrijetla. Svim materijalom koji je bio u doticaju s lijekom Strimvelis (čvrst ili tekući otpad) treba rukovati i zbrinjavati ga kao potencijalno infektivni otpad u skladu s nacionalnim smjernicama o rukovanju materijalom ljudskog podrijetla.

Nehotično izlaganje

Nehotično izlaganje lijeku Strimvelis mora se izbjegavati. U slučaju nehotičnog izlaganja treba slijediti nacionalne smjernice o rukovanju materijalima ljudskog podrijetla, što može uključivati pranje kontaminirane kože i odstranjivanje kontaminirane odjeće. Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Strimvelis moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1097/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. svibanj 2016.
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Strimvelis u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i format edukacijskih materijala za roditelje/skrbnike i zdravstvene radnike, pojedinih izdavanja lijeka na ograničen recept i kontroliran pristup/obrazac pristanka za primjenu lijeka, uključujući medije komunikacije, modalitete distribucije i sve druge aspekte programa.

Strimvelis će se primijeniti u specijalističkom transplantacijskom centru i primijenit će ga liječnik koji već ima iskustva u liječenju i zbrinjavanju bolesnika s ADA-SCID-om te primjeni *ex vivo* pripremljenih genskih lijekova s autolognim CD34⁺ stanicama. Prije početka liječenja mora se pribaviti ispunjen obrazac pristanka za primjenu lijeka.

Edukacijski materijali moraju uključivati sljedeće sigurnosne probleme/ključne elemente: autoimunitet, neuspješan odgovor na gensku terapiju i malignost zbog insercijske onkogeneze (na primjer leukemije, mijelodisplazije).

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, provesti niže navedenu mjeru:

Opis	Do datuma
<p>Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. PASS): Radi ispitivanja dugoročne sigurnosti i djelotvornosti genske terapije lijekom Strimvelis, nositelj odobrenja treba provesti i dostaviti rezultate dugoročnog prospektivnog neintervencijskog ispitivanja praćenja koristeći podatke iz registra bolesnika s teškom kombiniranom imunodeficijencijom uzrokovanom nedostatkom adenozin deaminaze (ADA-SCID) liječenih lijekom Strimvelis. Nositelj odobrenja prikupljat će podatke o riziku od imunogenosti, insercijske mutageneze i onkogeneze te o hepatotoksičnosti. Nositelj odobrenja pregledati će podatke o nastupu angioedema, anafilaktičkih reakcija, sistemskih alergijskih događaja i teških kožnih nuspojava tijekom razdoblja praćenja, osobito u onih bolesnika koji nisu uspješno odgovorili na liječenje i koji su primili nadomjesnu enzimsku terapiju ili presadak matičnih stanica. Nositelj odobrenja također će ocijeniti i preživljenje bez intervencije.</p>	<p>Nositelj odobrenja uključivat će redovita izvješća o napretku registra u PSUR-ove i dostavljati interim izvješća o ispitivanju svake 2 godine do zaključenja registra. Interim izvješća o registru podnositi će se svake 2 godine. Završno izvješće o kliničkom ispitivanju treba dostaviti nakon što 50. bolesnik odradi posjet nakon 15 godina praćenja; 4. tromjesečje 2037.</p>

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU
VANJSKI SPREMNIK

1. NAZIV LIJEKA

Strimvelis 1-10 x 10⁶ stanica/ml disperzija za infuziju.

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Stanična frakcija obogaćena autolognim CD34⁺ stanicama koja sadrži CD34⁺ stanice transducirane retrovirusnim vektorom koji kodira sekvencu cDNA humane adenzin deaminaze u koncentraciji od 1-10 x 10⁶ CD34⁺ stanica/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži natrijev klorid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju.

Broj infuzijskih vrećica:

Ukupan broj stanica: x 10⁶

CD34⁺ stanica/kg: x 10⁶

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP: {DD MM GG} {hh:mm}

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi od 15 do 30 °C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane ljudske stanice.
Za zbrinjavanje neiskorištenog lijeka ili otpadnog materijala treba slijediti nacionalne smjernice o rukovanju materijalom ljudskog podrijetla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1097/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Lot:
Identitet bolesnika:
Identitet davatelja:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
INFUZIJSKA VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Strimvelis 1-10 x 10⁶ stanica/ml disperzija za infuziju.
Za intravensku primjenu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP: {DD MM GG} {hh:mm}

4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Lot:
Vrećica br.:
Identitet bolesnika:
Identitet davatelja:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Ukupan broj stanica: x 10⁶
CD34⁺ stanica/kg: x 10⁶

6. DRUGO

Samo za autolognu primjenu.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika ili skrbnika

Strimvelis 1-10 x 10⁶ stanica/ml disperzija za infuziju

stanična frakcija obogaćena autolognim CD34⁺ stanicama koja sadrži CD34⁺ stanice transducirane retrovirusnim vektorom koji kodira sekvencu cDNA humane adenozin deaminaze

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu koja se može javiti kod Vašeg djeteta i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što Vaše dijete primi ovaj lijek jer sadrži Vašem djetetu važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri svog djeteta.
- Ako se kod Vašeg djeteta javi bilo koja nuspojava, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru Vašeg djeteta. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Liječnik Vašeg djeteta će Vam dati Karticu s upozorenjima za bolesnika koja sadrži važne sigurnosne informacije o liječenju Vašeg djeteta lijekom Strimvelis. Pažljivo je pročitajte i slijedite upute navedene u njoj.
- Uvijek nosite Karticu s upozorenjima za bolesnika sa sobom i uvijek je pokažite liječniku ili medicinskoj sestri kada ih Vaše dijete posjeti ili kada Vaše dijete ode u bolnicu.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Strimvelis i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vaše dijete primi Strimvelis
3. Kako se Strimvelis primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Strimvelis
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Strimvelis i za što se koristi

Strimvelis je jedna vrsta lijeka koji se naziva **genskom terapijom**. Izrađuje se za svakog bolesnika posebno.

Strimvelis se koristi u djece za liječenje ozbiljne bolesti koja se zove teška kombinirana imunodeficijencija uzrokovana nedostatkom adenozin deaminaze ili **ADA-SCID** (engl. *adenosine deaminase-severe combined immune deficiency*). Koristi se kada Vaše dijete ne može primiti presadak koštane srži od davatelja koji je član obitelji jer ne postoji dovoljna podudarnost.

Do pojave ADA-SCID-a dolazi zbog defektnog gena u krvnim stanicama imunološkog sustava Vašeg djeteta. Uslijed toga stanice ne proizvode dovoljno enzima koji se zove *adenozin deaminaza* (ADA) i imunološki sustav Vašeg djeteta ne radi kako bi trebao da obrani tijelo od infekcija.

Za izradu lijeka Strimvelis matične stanice iz koštane srži Vašeg djeteta modificiraju se u laboratoriju unošenjem gena koji proizvodi ADA. Kada se ove modificirane matične stanice vrate Vašem djetetu, one se mogu dijeliti i proizvoditi razne vrste krvnih stanica, uključujući stanice koje sudjeluju u imunološkom sustavu Vašeg djeteta.

2. Što morate znati prije nego Vaše dijete primi Strimvelis

Strimvelis nije prikladan za neke osobe

Vaše dijete ne smije primiti Strimvelis:

- ako je **alergično** na bilo koji sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ima ili je nekada imalo jednu vrstu **raka** koji se zove *leukemija* ili *mijelodisplazija*
- ako ima pozitivan nalaz testa na **HIV ili neku drugu infekciju** (liječnik će Vas savjetovati o tome)
- ako se već liječilo **genskom terapijom**

Upozorenja i mjere opreza

Informacije o lijekovima koji se temelje na stanicama poput lijeka Strimvelis moraju se čuvati u bolnici tijekom 30 godina. Informacije koje se čuvaju o Vašem djetetu bit će ime Vašeg djeteta i broj serije lijeka Strimvelis koju je Vaše dijete primilo.

Strimvelis se posebno proizvodi iz bolesnikovih vlastitih stanica. Nikada se ne smije dati nekome drugome.

Umetanje novoga gena u DNA može uzrokovati rak krvi. Primijećen je slučaj raka krvi koji se zove leukemija u jednog bolesnika nekoliko godina nakon liječenja lijekom Strimvelis. Stoga je važno nadzirati Vaše dijete zbog moguće pojave simptoma leukemije.

Oni obuhvaćaju vrućicu, nedostatak daha, bljedilo, noćno znojenje, umor, natečene limfne čvorove, česte infekcije, sklonost lakom krvarenju i/ili stvaranju modrica ili crvenih ili ljubičastih točkica ispod kože. Ako se u Vašeg djeteta razvije bilo koji od ovih simptoma, trebate se odmah obratiti liječniku.

Prije liječenja lijekom Strimvelis Vaše dijete primit će druge lijekove (pogledajte dijelove 3 i 4 za više informacija o ovim lijekovima, uključujući i moguće nuspojave).

Ako je Vaše dijete prethodno imalo pozitivan rezultat testa na hepatitis C, ono se ipak može liječiti pod određenim uvjetima. Vaš liječnik će razgovarati s Vama o tome, ako je potrebno.

Centralni venski kateteri su tanke, savitljive cijevi koje liječnik umeće u veliku venu kako bi pristupio krvotoku Vašeg djeteta. Rizici od ovih linija su infekcije i stvaranje krvnih ugrušaka. Liječnik i medicinske sestre nadzirat će Vaše dijete zbog moguće pojave bilo kojih komplikacija uslijed postavljenog centralnog venskog katetera.

Liječenje lijekom Strimvelis je u nekih bolesnika bilo neuspješno. Ovi bolesnici primili su druge moguće terapije.

Postoji mali rizik od infekcije uslijed liječenja. Liječnici i medicinske sestre Vašeg djeteta nadzirat će ga tijekom infuzije zbog moguće pojave znakova infekcije i pružiti liječenje, ako je potrebno.

Neki bolesnici mogu razviti autoimunost, tj. mogu izazvati imuni odgovor protiv vlastitih stanica ili tkiva (pogledajte dio 4). Liječnik Vašeg djeteta će razgovarati o tome s Vama, ako je potrebno.

Nakon liječenja Vaše dijete neće nikada u budućnosti smjeti darovati krv, organe, tkiva ni stanice. Razlog tome jest činjenica da je Strimvelis lijek za gensku terapiju.

Kada se liječenje lijekom Strimvelis ne može dovršiti

U nekim slučajevima možda neće biti moguće provesti planirano liječenje lijekom Strimvelis iz nekoliko razloga, primjerice:

- ako je došlo do problema vezanog za uzimanje stanica iz koštane srži Vašeg djeteta za proizvodnju lijeka
- ako nije bilo dovoljno odgovarajuće vrste stanica u tkivu uzetom iz tijela Vašeg djeteta za proizvodnju lijeka
- ako lijek ne zadovoljava sve kriterije kvalitete

- ako je došlo do kašnjenja u dostavi lijeka u kliniku u kojoj se provodi liječenje Vašeg djeteta

Prije primanja lijeka Strimvelis Vaše dijete dobit će kemoterapiju kako bi mu se uklonila postojeća koštana srž. Ako se Strimvelis ne može primijeniti nakon kemoterapije ili ako se modificirane matične stanice ne prihvate (usade) u tijelo Vašeg djeteta, liječnik će Vašem djetetu dati nadomjesne matične stanice, koristeći rezervni uzorak koji je uzet i pohranjen prije početka liječenja (pogledajte i dio 3, *Kako se Strimvelis primjenjuje*).

Možda će biti potrebno drugo liječenje

Prije primjene, Strimvelis prolazi kroz niz testova. Budući da se daje ubrzo nakon što se proizvede, konačni rezultati nekih od tih testova neće biti dostupni prije primjene lijeka. Ako testovi pokažu išta što bi moglo utjecati na Vaše dijete, liječnik će liječiti Vaše dijete na odgovarajući način.

Drugi lijekovi i Strimvelis

Obavijestite liječnika ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove.

Vaše dijete ne smije primati cjepiva koja se zovu živa cjepiva tijekom 6 tjedana prije primanja lijeka za kondicioniranje kako bi se pripremio za liječenje lijekom Strimvelis niti nakon liječenja dok se imunološki sustav Vašeg djeteta oporavlja.

Strimvelis sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 42 do 137 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj dozi. To odgovara 2 do 7 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako se Strimvelis primjenjuje

Strimvelis se primjenjuje ukapavanjem (*infuzijom*) u venu (*intravenski*). Mora se primijeniti u specijaliziranoj bolnici, a primjenjuje ga liječnik koji ima iskustva s liječenjem bolesnika oboljelih od ADA-SCID-a i primjenom ove vrste lijekova.

Prije nego što se Strimvelis proizvede, liječnik će provesti pretrage kako bi se uvjerio da Vaše dijete nema određene infekcije (pogledajte dio 2.).

Uzimaju se dva uzorka

Liječnik će prije planiranog liječenja uzeti dva uzorka matičnih stanica iz koštane srži:

- **rezervni uzorak**, uzet najmanje 3 tjedna prije primjene lijeka Strimvelis. Te će se stanice čuvati kako bi se primijenile u bolesniku kao nadomjesne stanice u slučaju da se Strimvelis ne može primijeniti ili ako ne bude djelotvoran (pogledajte odlomak '*Kada se liječenje lijekom Strimvelis ne može dovršiti*' u dijelu 2.).
- **uzorak za liječenje**, uzet 4 do 5 dana prije primjene lijeka Strimvelis. On će se upotrijebiti za proizvodnju lijeka Strimvelis, pri čemu će se u stanice umetnuti novi gen.

Prije i u vrijeme primjene lijeka Strimvelis

Kada	Što se radi	Zašto
Najmanje 3 tjedna prije liječenja	uzima se rezervni uzorak matičnih stanica	koji se čuva kao rezerva (vidjeti u prethodnom odlomku)
Približno 4 do 5 dana prije liječenja	uzima se uzorak matičnih stanica za liječenje	za proizvodnju lijeka Strimvelis (vidjeti u prethodnom odlomku)
3 dana prije i 2 dana prije liječenja	primjenjuje se lijek koji se zove busulfan 4 puta na dan tijekom 2 dana (ukupno 8 doza)	kako bi se koštana srž pripremila za primjenu lijeka Strimvelis i odstranile postojeće matične stanice
Približno 15 do 30 minuta prije liječenja	može se primijeniti antihistaminik	kako bi se smanjila vjerojatnost nastupa reakcije na infuziju
Strimvelis se primjenjuje...	ukapavanjem u venu. To će potrajati približno 20 minuta.	

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave povezane s lijekom Strimvelis uzrokuje prekomjerna aktivnost imunološkog sustava koji počinje napadati tkiva u vlastitom tijelu. Neke nuspojave mogu biti povezane i s lijekom busulfan koji se koristi za pripremanje koštane srži Vašeg djeteta za liječenje. Te nuspojave označene su zvjezdicom (*) u popisu u nastavku.

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba:

- curenje iz nosa ili začepljen nos (*alergijski rinitis*)
- piskanje pri disanju, otežano disanje (*astma*)
- upaljena koža koja svrbi (*atopijski dermatitis, ekcem*)
- povišena tjelesna temperatura (*pireksija*)
- nedovoljno aktivna štitnjača (*hipotireoza*)
- visok krvni tlak (*hipertenzija*)*
- smanjenje broja crvenih ili bijelih krvnih stanica (*anemija, neutropenija*)*
- povišene vrijednosti jetrenih enzima (što ukazuje na opterećenje jetre)*
- pozitivni nalazi krvnih pretraga na *antinuklearna protutijela i protutijela na glatke mišiće* (što može upućivati na moguću autoimunost)

Česte nuspojave: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba.

- crvene ili ljubičaste točkice na koži, krvarenje ispod kože (*autoimuna trombocitopenija*)
- upaljena štitnjača (*autoimuni tireoiditis*)
- slabost i bol u stopalima i šakama uzrokovana oštećenjem živaca (*Guillain-Barréov sindrom*)
- upala jetre (*autoimuni hepatitis*)
- smanjen broj krvnih stanica (*autoimuna hemolitička anemija, autoimuna aplastična anemija*)
- pozitivni nalazi krvnih pretraga na *antineutrofilna citoplazmatska protutijela* (što može dovesti do autoimune upale i oticanja krvnih žila i mogućeg povećanja razine infekcija)
- jedna vrsta raka krvi koji se zove leukemija

Ako imate bilo kakvih pitanja o simptomima ili nuspojavama ili ako Vas bilo koji simptom zabrinjava, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri Vašeg djeteta.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu u Vašeg djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Strimvelis

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti (datuma i vremena) (EXP) navedenog na naljepnici spremnika i naljepnici infuzijske vrećice.

Čuvati na temperaturi od 15 do 30 °C.

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane ljudske stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinjavati sukladno nacionalnim smjernicama o rukovanju materijalom ljudskog podrijetla. Budući da će ovaj lijek primijeniti kvalificiran liječnik, on je odgovoran za pravilno zbrinjavanje lijeka. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Strimvelis sadrži

- Djelatna tvar je stanična frakcija obogaćena autolognim (uzetim od samog bolesnika) CD34+ stanicama koja sadrži CD34+ stanice transducirane retrovirusnim vektorom koji kodira sekvencu cDNA humane ADA-e. Koncentracija iznosi $1-10 \times 10^6$ CD34+ stanica/ml.
- Drugi sastojak je natrijev klorid (pogledajte dio 2., „*Strimvelis sadrži natrij*“).

Kako Strimvelis izgleda i sadržaj pakiranja

Strimvelis je mutna do bistra, bezbojna do ružičasta disperzija stanica za infuziju, koja dolazi u jednoj ili više infuzijskih vrećica. Infuzijske vrećice dolaze u zatvorenom spremniku.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prilikom rukovanja ili primjene lijeka

Zdravstveni radnici koji rukuju lijekom Strimvelis trebaju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nošenje rukavica, zaštitne odjeće i zaštite za oči) kako bi izbjegli mogući prijenos zaraznih bolesti.

Strimvelis se isporučuje izravno u zdravstvenu ustanovu u kojoj će se primijeniti infuzija. Infuzijska vrećica/e stavlja/ju se u zatvoren vanjski spremnik. Vrećice se moraju čuvati u vanjskom spremniku dok sve ne bude spremno za njihovu primjenu.

Strimvelis je namijenjen isključivo za autolognu primjenu. Identitet bolesnika mora se prije infuzije usporediti s osnovnim jedinstvenim informacijama o bolesniku navedenima na primarnom i/ili vanjskom spremniku.

Nježno protresite infuzijsku vrećicu da bi se moguće nakupine stanica ponovno disperzirale, a zatim primijenite njezin sadržaj uz pomoć seta za transfuziju s filtrom kako bi se uklonile eventualne preostale nakupine stanica.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti za zbrinjavanje lijeka

Za zbrinjavanje neiskorištenog lijeka ili otpadnog materijala treba se pridržavati nacionalnih smjernica o rukovanju materijalom ljudskog podrijetla. Svim materijalom koji je bio u doticaju s lijekom Strimvelis (čvrsti ili tekući otpad) treba rukovati i zbrinjavati ga kao potencijalno infektivni otpad u skladu s nacionalnim smjernicama o rukovanju materijalom ljudskog podrijetla.

Nehotično izlaganje

Nehotično izlaganje lijeku Strimvelis mora se izbjegavati. U slučaju nehotičnog izlaganja treba slijediti nacionalne smjernice o rukovanju materijalima ljudskog podrijetla, što može uključivati pranje kontaminirane kože i odstranjivanje kontaminirane odjeće. Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Strimvelis moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.

PRILOG IV.
RAZLOZI ZA JEDNU DODATNU OBNOVU

Razlozi za jednu dodatnu obnovu

Na temelju podataka koji su postali dostupni nakon davanja prvog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, Povjerenstvo smatra da je omjer koristi i rizika lijeka Strimvelis i dalje pozitivan, ali i da njegov sigurnosni profil mora biti pod pažljivim nadzorom zbog sljedećih razloga:

Slučaj limfoidne leukemije T-stanica prijavljen je u bolesnika s ADA-SCID-om 4,7 godina nakon liječenja lijekom Strimvelis. Smatra se da je taj prvi slučaj hematološke zloćudne bolesti nakon liječenja lijekom Strimvelis uzrokovan insercijskom onkogenezom.

Povjerenstvo smatra da je potreban pažljiv nadzor ovog nedavnog sigurnosnog signala i stoga se preporučuje dodatna obnova radi daljnje procjene omjera koristi i rizika ovog lijeka.

Osim toga, Povjerenstvo je zaključilo da nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba i dalje podnositi godišnje PSUR-ove.