

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Strimvelis 1-10 × 10⁶ sejt/ml diszperzió infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

Autológ, CD34⁺-gyel dúsított sejtfrakció, amely humán hematopoetikus ős/progenitor (CD34⁺) sejtekből származó, humán adenzin-deamináz (ADA) cDNS-szekvenciát kódoló retrovirális vektorral transzdukált CD34⁺ sejteket tartalmaz.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

A gyógyszer egy vagy több infúziós zsákba van csomagolva. Az egyes betegspecifikus Strimvelis infúziós zsákok autológ, CD34⁺-gyel dúsított sejtfrakciót tartalmaznak, bennük humán hematopoetikus ős/progenitor (CD34⁺) sejtekből származó, humán ADA cDNS-szekvenciát kódoló retrovirális vektorral transzdukált CD34⁺ sejtekkel.

A készítmény CD34⁺ sejt/kg illetve a teljes sejtszám tartalmi mennyiségére vonatkozó információk az egyes tételek címkéjén kerülnek feltüntetésre. A koncentráció 1-10 × 10⁶ CD34⁺ sejt/ml.

Ismert hatású segédanyag

Ez a gyógyszer 0,15 mmol nátriumot tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszperzió infúzióhoz.

Opálos vagy tiszta, színtelen vagy rózsaszínű sejt-diszperzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Strimvelis olyan adenzin-dezamináz-hiány okozta súlyos kombinált immundeficiencia szindrómás (ADA-SCID) betegek kezelésére javallott, akik számára nem áll rendelkezésre alkalmas humán leukocita antigén (HLA) identikus családi őssejt-donor (lásd 4.2 és 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Strimvelis csak speciális transzplantációs központokban, és csak az ADA-SCID betegek kezelésében és gondozásában, valamint az autológ CD34⁺ *ex vivo* génterápiás készítmények alkalmazásában jártas orvos által alkalmazható. A Strimvelis csak a betegekkel és/vagy hozzátartozóikkal történt egyeztetés után alkalmazható. A beteget regisztrálni kell egy kezelés utáni adatbázisban és gondoskodni kell hosszú távú nyomonkövetésükről.

A Strimvelis kizárólag autológ alkalmazásra szolgál (lásd 4.4 pont).

Szükséges olyan CD34⁺ őssejt tartalék, amely legalább 1×10^6 CD34⁺ sejt/kg mennyiséget biztosít. Ezt a Strimvelis-kezelés előtt legalább 3 héttel kell levenni a betegtől. Az őssejteket rescue kezelés céljából kell levenni arra az esetre, ha a készítmény előállítás nem sikerül, a transzplantáció nem sikeres, vagy a kezelést követően elhúzódó csontvelő-aplasia alakul ki.

A Strimvelis előállításához szükséges, hogy a beteg képes legyen legalább 4 millió tisztított CD34⁺-sejt/kg biztosításához megfelelő CD34⁺-sejteket adni.

Az infúzió beadása előtt meg kell bizonyosodni arról, hogy a beteg személyazonossága megfelel a gyógyszer infúziós zsák(ok)on és/vagy tartályon feltüntetett létfontosságú egyedi betegazonosító adatoknak (lásd 4.4 és 6.6 pont).

Kezelés előtti kondicionálás

A Strimvelis alkalmazása előtt három nappal kezdve, 6 óránként 0,5 mg/ttkg intravénás buszulfánt ajánlott adni két egymást követő napon. Az összesített végső buszulfán-dózis 4 mg/ttkg, amely 8 adag 0,5mg/ttkg dózissal tevődik össze. A buszulfán-plazmaszintet minden nap mérni kell az első dózist követően vérmintaszorozatból, megfelelő módszer alkalmazásával. Ha a buszulfán AUC-je meghaladja a 4000 nanogram/ml×h (947 μmol/l×perc) értéket, a dózist az AUC-érték alapján megfelelő mértékben csökkenteni kell.

Premedikáció

A Strimvelis infúzió beadása előtt 15-30 perccel intravénás antihisztamin alkalmazása ajánlott.

Adagolás

A Strimvelis ajánlott adagolási tartománya 2 és 20×10^6 CD34⁺ sejt/kg között van.

Ha a készítmény 2×10^6 CD34⁺ sejt/kg-nál kevesebb CD34⁺-sejtet tartalmaz, az egyéni haszon-kockázat értékelés alapján a kezelőorvosnak el kell döntenie, hogy folytatja-e az alkalmazást. A klinikai vizsgálatok során egy betegnél a kezelés sikertelenségét figyelték meg 2×10^6 CD34⁺-sejt/kg-nál alacsonyabb érték esetében.

A Strimvelis-t csak egyetlen alkalommal kell beadni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A gyógyszer nem javasolt 65 évesnél idősebb betegek esetében, és ebben a korcsoportban alkalmazását nem vizsgálták.

Vesekárosodás

A gyógyszert nem vizsgálták vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Várhatóan nincs szükség a dózis módosítására.

Májkárosodás

A gyógyszert nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél. Várhatóan nincs szükség a dózis módosítására.

Gyermekek és serdülők

A Strimvelis biztonságosságát és hatásosságát 6 hónaposnál fiatalabb, illetve 6 év és 7 hónaposnál idősebb gyermekek esetében nem igazolták (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

A Strimvelis-t kizárólag intravénás infúzió formájában szabad alkalmazni.

Óvintézkedések a gyógyszer kezelése vagy alkalmazása előtt

Az egészségügyi szakembereknek megfelelő elővigyázatossági intézkedéseket kell tenniük (kesztyű és védőszemüveg viselése) a fertőző ágensek potenciális transzmissziójának elkerülése érdekében. A Strimvelis előkészítésére, a véletlen expozícióra és a Strimvelis ártalmatlanítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6. pontban.

Szűrővel ellátott transzfúziós szerelékkel kell alkalmazni. Csak transzfúziós szerelékhez gyártott szűrőket szabad használni a sejtek készítményből történő akaratlan eltávolításának megelőzése céljából.

Az infúzió sebessége nem haladhatja meg az 5 ml/kg/h értéket. Az alkalmazás időtartama kb. 20 perc (lásd 6.6 pont). A beadást követően 50 ml 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldatot tartalmazó fecskendőt kell használni az infúziós zsák átöblítésére.

4.3 Ellenjavallatok

A készítménnyel vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Fennálló vagy kórtörténetben szereplő leukemia vagy myelodysplasia.

A csontvelő levétele előtti pozitív teszteredmény humán immundeficiencia (HIV) vírusra vagy bármely más, az emberi szövetekről és sejtekről szóló Európai Unió hatályos irányelvben felsorolt, átvihető fertőző kórokozóra.

Korábban végzett génterápia.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A sejtalapú fejlett terápiás gyógyszerekre vonatkozó nyomonkövetési szabályokat kell alkalmazni. A nyomonkövetés biztosítása érdekében a termék nevét, a gyártási tétel számát és a kezelt beteg nevét 30 évig meg kell őrizni.

Autológ alkalmazás

A Strimvelis kizárólag autológ alkalmazásra szolgál és sohasem adható más betegnek, csak az eredeti CD34⁺ sejtdonornak.

Az inszerciós onkogenezis kockázata

Egyetlen T-sejtes limfoid leukémia esetet jelentettek ADA-SCID-ben szenvedő gyermekeknél a, Strimvelis kezelés után 4,7 évvel (lásd 4.8. pont).

Ajánlott a betegek tartós, rendszeres, legalább évenként végzett ellenőrzése a Strimvelis-kezelést követő első 11 éven át, majd a 13. és 15. évben, benne teljes és kvalitatív vérképvizsgálattal, valamint a biokémiai paraméterek és pajzsmirigyserkentő hormon szintjének mérésével.

Általános figyelmeztetések

A Strimvelis-kezelés ADA-SCID-re kifejtett hosszú távú hatásai és a terápiás válasz tartóssága nem ismert (lásd 5.1 pont).

Az ADA-SCID nem immunológiai manifesztációi nem feltétlenül reagálnak a Strimvelis-kezelésre.

Bőrpapilloma és kóros szérumfehérje elektroforézis eseteket, valamint egy-egy esetben lipofibromát, pulmonális térfoglalást és csökkent T-sejt V béta repertoárt jelentettek. A készítmény alkalmazásával fennálló ok-okozati összefüggés nem igazolt.

Egyes esetekben a beteg a készítmény előállításával kapcsolatos problémák miatt nem részesülhet Strimvelis-kezelésben. Miután értesül erről, a kezelőorvosnak ennek megfelelően esetlegesen

módosítani kell a beteg kezelési programját (pl. befejezni a buszulfán kondicionálást és/vagy alkalmazni az összejt tartalék-kezelést, ha szükséges).

Figyelembe kell venni a mobilizációhoz és a myeloablatív kondicionáláshoz alkalmazott szerek figyelmeztetéseit és óvintézkedéseit.

Immunreaktiváció

A klinikai vizsgálatok során, a Strimvelis-kezelést követően javult a T-limfocita (CD3+) és NK (CD56+) sejtszám. A génterápia után 3 évvel megfigyelt középértékek a normáltartomány alatt voltak. Ajánlott a folyamatos utánkövetés.

A centrális vénás katéterek (CVC-k) használatával kapcsolatban jelentettek nemkívánatos eseményeket (pl. súlyos CVC-fertőzéseket és az eszközben kialakult thrombosis). A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a potenciális katéterrel kapcsolatos események vonatkozásában.

Túlérzékenységi és infúziós reakciók

A Strimvelis-t óvatosan kell alkalmazni aminoglikozidokra, illetve szarvasmarha szérum albuminra túlérzékeny betegeknél.

Sikertelen kitapadás (engraftment)

Egyes esetekben a Strimvelis-kezelés sikertelenné bizonyult. Néhány beteg esetében a hosszú távú enzimpótló terápiát kellett tovább folytatni és/vagy összejtbeültetést kellett végezni (lásd 5.1 pont). A betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a súlyos és opportunista fertőzések megjelenését, az immunrekonstitúciós paramétereket és a helyettesítő intravénás immunglobulin (IVIG) szükségességét. Megfelelő válasz elmaradása esetén egyéb ADA-SCID-kezelést ajánlott bevezetni orvosi ellenőrzés mellett.

Fertőző ágensek átvitele

Fennáll a fertőző kórokozók átvitelének kismértékű kockázata. A Strimvelis-t alkalmazó egészségügyi szakembereknek a kezelés után ellenőrizniük kell a betegeken a fertőzések jeleinek és tüneteinek kialakulását, amelyeket szükség esetén megfelelően kezelni kell.

Autoimmunitás és immunogenicitás

A betegeknél autoimmunitás alakulhat ki. A Strimvelis-kezelésben részesült betegek 67%-a (18-ból 12) esetében vagy autoimmun antitesteket vagy más manifesztációkat (pl. autoimmun thrombocytopeniát, autoimmun aplastikus anaemiát, autoimmun hepatitiszt, illetve Guillain–Barré-szindrómát) figyeltek meg (lásd 4.8 pont). Ajánlott a klinikai autoimmunitás rendszeres ellenőrzése. A Strimvelis-kezeléssel kapcsolatban nem végeztek immunogenicitási vizsgálatot.

A 6 hónaposnál fiatalabb és a 6 év és 7 hónaposnál idősebb betegek kezelése

A Strimvelis-t 6 év 7 hónaposnál idősebb, valamint 6 hónaposnál fiatalabb betegeknél óvatosan kell alkalmazni, mert ezekben az életkortartományokban nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Idősebb betegek jellemzően kevésbé képesek nagy koncentrációjú CD34⁺-sejt adására, amely azt jelentheti, hogy idősebb betegeknél a kezelés nem lehetséges. A Strimvelis alkalmazását követő sikeres T-sejt-termelést feltehetően befolyásolja a maradék thymus-funkció, amely idősebb gyermekeknél alacsonyabb szintű lehet. A Strimvelis alkalmazását gondosan mérlegelni kell a korábban vizsgálatnál idősebb betegeknél, és csak olyan alkalmakra szabad fenntartani, amelyeknél minden más számításba jövő kezelési lehetőség kimerült.

Szerológiai vizsgálatok

A csontvelő levétele előtt minden beteget tesztelni kell HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV és HCV vírusokra, valamint Mycoplasmára, hogy a sejtek forrásául szolgáló anyag biztosan elfogadható legyen a Strimvelis előállítására.

A korábban hepatitis C-re pozitívnak bizonyuló betegek kezelhetők Strimvelis-szel, amennyiben a ≤15 nemzetközi egység/ml számszerűsíthető határértékű nukleinsavvizsgálattal nem igazolható aktív fertőzés. A hepatitis C-kezelés befejezését követően legalább négy héten át legkevesebb 3 egymás

utáni alkalommal kapott negatív teszteredmény szükséges, illetve a legutolsó vizsgálat nem több, mint 3 nappal a sejtlevétel előtt kell történjen.

Vér-, szerv-, szövet- és sejtdonáció

A Strimvelis-kezelésben részesült betegek a jövőben már nem adhatnak vért és nem lehetnek szerv-, szövet-, illetve sejttranszplantációs donorok. Ez az információ szerepel a Betegfigyelmeztető kártyán is.

A Strimvelis beadását követően

A II. szintű minőségellenőrzési eredmények csak a készítmény beadása után válnak elérhetővé. Ha klinikailag releváns minőségi problémákat észlelnek a Strimvelis beadása után (pl. specifikáción kívül eső eredményeket), értesítik a kezelőorvost. Az orvosnak a szükségletnek megfelelően rendszeres ellenőrzés alatt kell tartania és/vagy kezelnie kell a beteget.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer 42–137 mg nátriumot tartalmaz, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 2–7%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nem végeztek gyógyszerkölsönhatás vizsgálatokat. A Strimvelis esetében nem várható kölsönhatás a máj citokróom P450 enzimcsaláddal vagy gyógyszertranszporterekkel.

Élő vakcinák

Nem vizsgálták az élő vírusvakcinával történő immunizálás biztonságosságát Strimvelis kezelés alatt vagy azt követően. Élő vírusvakcinával történő oltás a mieloablatív kondicionálás kezdetét megelőző 6 hétben és a Strimvelis kezelést követően a hematológiai státusz normalizálódásig nem ajánlott.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Mivel a Strimvelis nem felnőttek kezelésére szolgál, nem állnak rendelkezésre humán adatok a terhesség, illetve a szoptatás alatti alkalmazásról, valamint nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat állatokon sem.

A termékenységet illetően olvassa el a mieloablatív kondicionáló készítmény alkalmazási előírását. Megjegyzendő, hogy a kezelőorvosnak tájékoztatnia kell a beteg szüleit/gondozóit a spermatogoniális őssejtek vagy a petefészekszövet fagyasztva tárolásának lehetőségeiről.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Strimvelis nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Strimvelis biztonságosságát 33 beteg esetében értékelték, akik közül 22 beteget a klinikai fejlesztési program keretében, 11 beteget kereskedelmi forgalomban alkalmazott gyógyszerrel kezeltek, átlagosan 12 éves utánkövetési időtartammal a klinikai vizsgálatokban kezelt betegek esetében és 1,5 éves időtartammal a kereskedelmi forgalomban alkalmazott gyógyszerrel kezelt betegek esetében.

Tekintettel a kis betegpopulációra és a kohorszok méretére, az alábbi táblázatban szereplő mellékhatások lehet, hogy nem nyújtanak teljes képet ezen események jellegéről és gyakoriságáról. A súlyos mellékhatások közé tartoznak a T-sejtes limfoid leukémia és az autoimmun betegségek (pl. autoimmun hemolitikus anaemia, autoimmun aplastikus anaemia, autoimmun hepatitis, autoimmun thrombocytopenia és Guillain–Barré-szindróma). A leggyakrabban jelentett mellékhatás a láz volt.

A nemkívánatos események táblázatos felsorolása

A nemkívánatos események a MedDRA szervrendszer osztályok és gyakoriságok szerint kerülnek felsorolásra. Az alkalmazott gyakorisági kategóriák az alábbiak: nagyon gyakori ($\geq 1/10$) és gyakori ($1/100 - < 1/10$). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások felsorolása súlyosság szerinti csökkenő sorrendben történt.

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia ^a Neutropenia ^a	Autoimmun haemolytikus anaemia, autoimmun aplastikus anaemia, autoimmun thrombocytopenia
Endokrin betegségek és tünetek	Hypothyreosis	Autoimmun thyreoiditis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok		T-sejtes típusú akut leukémia
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Guillain–Barré-szindróma
Érbetegségek és tünetek	Hypertonia ^a	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Asthma, allergiás rhinitis	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Autoimmun hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Atopiás dermatitis, eczema	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett májenzim értékek ^a , antinuclearis antitest (ANA) pozitívítás, simaizom antitest pozitívítás	Antineutrophil cytoplasma antitest pozitívítás

^aA buszulfán kondicionálással potenciálisan összefüggésben állónak tekintett mellékhatások

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

T-sejtes limfoid leukémia miatti inszerciós onkogenezis

A Strimvelis-szel kezelt ADA-SCID-ben szenvedő 33 beteg közül egyetlen T-sejtes limfoid leukémia esetet jelentettek egyetlen, gyermeknél (gyakoriság: 3%). Ez az esemény a Strimvelis-szel történt kezelés után 4,7 évvel fordult elő. A retrovirozusos integrációs hely (RIS) elemzése egyetlen, az LMO2 géntől, az ismert onkogéntől 40 kb-nál felfelé elhelyezkedő egyetlen domináns klónt azonosított $\geq 98\%$ -os abundenciával.

Immunrekonstitúció

A táblázatban lévő összes észlelt mellékhatást (eltekintve a buszulfánnal potenciális összefüggésben lévőkötől) jellegük és időbeli megjelenésük alapján az immunrekonstitúcióval kapcsolatban állónak tekintik. Ezeket az autoimmun mellékhatásokat génterápián túlesett betegeknél jelentették. Többségüket az utánkövetési időszak 3. hónapja és 3. éve között jelentették, és önmaguktól rendeződtek, kivéve a hypothyreosist és a pozitív ANA-teszteket. Ezenkívül a táblázatban szereplő

allergiával összefüggő mellékhatásokat az utánkövetési időszak 3. hónapja és 3. éve között jelentették.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálati adatok a Strimvelis túlادagolására vonatkozóan.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, egyéb immunstimulánsok, ATC kód: **L03AX**

Hatásmechanizmus

Az infúzió beadását követően a CD34⁺ sejtek megtapadnak a csontvelőben, ahol repopulálják a vérképzőrendszert olyan sejtekkel, amelyek farmakológiailag aktív mennyiségben expresszálják az ADA enzimet.

A betegben történő sikeres megtapadást követően a készítmény hatása várhatóan élethosszig fog tartani.

Farmakodinámiás hatások

A mérföldkő jelentőségű vizsgálatban részt vevő betegek körében a genetikailag módosított sejtek százalékos arányának középértéke a perifériás vérben egy évvel a kezelést követően a CD19⁺ sejtek esetében 28% (tartomány: 6%-92%), a CD3⁺ sejtek esetében 73% (tartomány: 20%-100%) volt, míg 3 évvel a kezelést követően a CD19⁺ sejtek esetében 30% (tartomány: 8%-101%), a CD3⁺ sejtek esetében és 67% (tartomány: 39%-82%) volt. A hosszú távú utánkövetésben részt vevő betegek körében a 8. évben a perifériás vérben mért, genetikailag módosult sejtek százalékos arányának medián értéke a CD19⁺-sejtek esetében 97% (tartomány: 1%–101%), a CD3⁺-sejtek esetében 101% (tartomány: 1%–101%) volt.

A transzgen jelenléte fokozott ADA expressziót eredményez. Egy évvel a kezelés után az ADA (mononukleáris sejt adenzin deamináz) aktivitás középértéke a perifériás vér limfocitákban 181,2 nmol/h/mg protein (tartomány: 42,1-1678,2), szemben a kiindulási 80,6 nmol/h/mg protein középértékkel (tartomány: 30,5-92,3). Az ADA aktivitás a 8 éves utánkövetés időtartama alatt emelkedett szinten maradt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az ADA-SCID-ben szenvedő 18 beteg mind Strimvelis-kezelést kapott egy nyílt elrendezésű, a mérföldkő jelentőségű vizsgálat (AD1115611; N=12), két korai nyílt elrendezésű vizsgálat (AD1117054 / AD1117056; N73) és egy kivételes gyógyszerhasználati program (compassionate use) (AD1117064; N=3) keretében. A vizsgálatok a Strimvelis hatásosságát $0,9 \times 10^6 - 18,2 \times 10^6$ CD34⁺ sejt/kg tartományban értékelték. Az összes beteg buszulfán kondicionálásban részesült a génterápia előtt, többségében 4 mg/kg összdózissal intravénásan, a CD34⁺ infúziót megelőzően 2 egymást követő napon át. Négy beteg részesült korábban sikertelen őssejt transzplantációban haploidentikus donortól, és a 18-ból 15 beteg kapott előzetesen enzimpótló kezelést polietilén-glikollal módosított szarvasmarha adenzin-deaminázzal (PEG-ADA). A korábban PEG-ADA-kezelésben részesült betegeknek ezt a kezelést 10-22 nappal a Strimvelis-kezelés előtt befejezték. Az életkor középértéke a programban 1,7 év volt (tartomány: 0,5–6,1 év). A betegek 61%-a volt fiúgyermek. A fehér bőrűek aránya 83% (56% kaukázusi/európai és 28%

arab/észak-afrikai származású), az afrikai amerikai/afrikai származásúaké 11%, míg az ázsiaiaké 6% volt.

A mérföldkő jelentőségű vizsgálatban kezelt betegek

A Strimvelis hatásosságát egy 3 éves, nyílt elrendezésű, prospektív vizsgálatban értékelték olyan gyermekeknél, akiknek nem volt HLA-identikus őssejt-donor testvérük, és vagy nem reagáltak megfelelően a PEG-ADA-ra, vagy intoleranciát mutattak, vagy nem volt számukra hozzáférhető a kezelés.

A mérföldkő jelentőségű vizsgálatban kezelt betegek a kezelés után három évvel észlelt eredményeit az 1. táblázat ismerteti. A Strimvelis-kezelés a kezelés után 3 évvel 100%-os túlélési rátát, csökkent súlyos fertőzési rátát és emelkedett T-limfocita (CD3+) rátát eredményezett, továbbá az összes betegnél a kezelés utáni vörösvértest deoxiadenozin-nukleotid (RBC dAXP) szintek a patológias értékek (>100 nmol/ml) alatt voltak.

1. táblázat: Az ITT (Intent To Treat – beválasztás szerinti) populáció mérföldkő jelentőségű vizsgálatban kezelt betegek eredményei 3 évvel a kezelést követően*

Végpont	Kiindulási érték/kezelés előtti érték^a	3. év/3 évvel a kezelést követően
Túlélés n %	Nem értelmezhető	12 100%
Súlyos fertőzések n Súlyos fertőzések aránya/személy-év a megfigyelés ideje alatt (95%-os konfidencia intervallum)	12 1,10 (0,68-1,46)	12 0,38 ^c (0,21-0,65)
T-lymphocyt (×10 ⁶ /l) n középérték (tartomány)	11 88,0 (19-2718)	11 828,0 (309-2458)
A <100 nmol/ml vénás RBC dAXP értékkel bíró betegek %-os aránya a Strimvelis-kezelés után n %	Nem értelmezhető ^e	11 100%

* Egy beteg PEG-ADA-kezelés (≥3 hónapos) vagy hemopoetikus őssejt transzplantáció után gyűjtött adatait is beleértve

^a Súlyos fertőzésekre a teljes kezelés előtti időszak (retrospektíven gyűjtve), továbbá a kiindulási vizsgálat során gyűjtött T-lymphocyt adatak alapján. A 10-es számú betegnél nem állt rendelkezésre a T-lymphocyt kiindulási érték.

^b A túlélésre és a súlyos fertőzésekre a kezelés utáni 3 éves időszak, valamint a 3. éves vizsgálat során gyűjtött T-lymphocyt és dAXP adatok alapján. A 8-as számú beteg kikerült a vizsgálatból a 3. éves vizsgálat előtt, ezért nem állt rendelkezésre a T-lymphocyt és dAXP adata.

^c Súlyos fertőzéseknek számítanak azok, amelyek hospitalizációt, vagy annak meghosszabbítását igénylik. A génterápiát közvetlenül követő 3 hónapos hospitalizációt kizárták a számításból.

^d dAXP=dAMP+dADP+dATP. A dAXP eredmények azon betegek százalékos arányának responder-analízisen alapulnak, akiknél a génterápiás kezelés után az adekvát metabolikus detoxifikáció kritériuma teljesült, emiatt a kiindulási érték nem értelmezhető.

^e A kiinduláskor 11-ből 9 (87%) betegnél volt a dAXP értéke <100 nmol/ml. Ezen betegek mindegyike kapott korábban PEG-ADA-t.

T-sejt-funkció: a mérőföldkő jelentőségű vizsgálatban kezelt betegeknél 1 évvel a génterápia után T-sejt proliferációt igazoltak anti-CD3 antitestekkel (62 629 cpm-es középérték, tartomány: 4531-252 173), illetve fitohemagglutininnal végzett stimulációra (140 642 cpm-es középérték, tartomány: 11119-505 607), és ezek a válaszok a 3. évben is fennmaradtak. A működőképes T-sejtek képződésére további támogató bizonyítékot szolgáltatottak azok az eredmények, amelyek szerint a TREC (T-sejt-receptor-exciziós cirkuláris darabok) értékek a perifériás vér limfocitákban a kiindulási érték fölé emelkedtek (középérték 141, tartomány: 56-1542 DNS kópia/100 ng) a kezelést követő 1. évben, amely fennmaradt a 3. évben is, továbbá, hogy az összes betegnél a génterápiát követő egy vagy több időpontban poliklonális V-béta láncok jelenlétét igazolták.

B-sejt-funkció: a mérőföldkő jelentőségű vizsgálatban kezelt összes 12 beteg a szűrés időpontjában intravénás immunglobulin (IVIG) terápiában részesült. Hét beteg (58%) hagyta abba az IVIG alkalmazását a génterápiát követő 0-3 éves utánkövetési időszak során.

Hosszú időtartamú utánkövetés

A túlélési ráta a mérőföldkő jelentőségű vizsgálatban részt vevő 12 betegnél, valamint az integrált analízisbe bevont 18 betegnél is 100%-os volt, kb. 12 éves átlagos utánkövetési időtartam mellett. Ebben a mérőföldkő jelentőségű vizsgálat populációjában a beavatkozásmentes túlélési idő (definíciója: olyan túlélési idő, amelynek során nem volt szükség hosszú időtartamú (≥ 3 hónapos) újbóli PEG-ADA-kezelésre vagy csontvelő transzplantációra) 92%-os volt (12 beteg közül 11) [az integrált populáció esetében 82% (17 beteg közül 14)]. Egy, a pilot vizsgálatban kezelt betegnél nem voltak adatok a PEG-ADA újbóli adásáról, ezért nem került az integrált populáció beavatkozásmentes túlélési adatai közé. Hosszú időtartamú (három hónapnál hosszabb, folyamatos) PEG-ADA-kezelésben három beteg részesült, ezek közül kettőnél később identikus testvér őssejtátültetést végeztek, és egy beteg krónikus PEG-ADA-kezelésen maradt. Egy másik betegnél autoimmun folyamat miatt átmenetileg kellett alkalmazni PEG-ADA-t (lásd 4.4 pont).

A mérőföldkő jelentőségű vizsgálatban kezelt és a hosszú távú utánkövetésben (long-term follow-up, LTFU) részt vevő betegek körében a súlyos fertőzések rátája a teljes utánkövetési időszakban csökkent (2. táblázat).

2. táblázat: A súlyos fertőzések kumulatív rátája személy-évenkénti expozícióra vonatkoztatva, éves lebontásban (kombinált mérőföldkő jelentőségű és LTFU ITT vizsgálati populáció)*

Időtartam	Kezelés előtt	Kezelés után							
		3 hónap – 1 év	2. év végéig	3. év végéig	4. év végéig	5. év végéig	6. év végéig	7. év végéig	8. év végéig
Betegek száma	17	17	17	17	16	15	15	15	15
Súlyos fertőzések száma	40	11	18	18	20	20	21	21	21
Súlyos fertőzések rátája betegevenként	1,08	0,73	0,56	0,35	0,30	0,24	0,22	0,19	0,17

* Kizárva egy, az 1. pilot vizsgálatban részt vevő beteg adatait, akit a génterápiát követő 13. évig nem követtek nyomon. n/a – nem értelmezhető.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Strimvelis egy autológ sejterápia. A Strimvelis olyan jellegű készítmény, melynél a hagyományos farmakokinetikai, felszívódási, megoszlási, metabolizmusra vonatkozó és eliminációs vizsgálatok nem értelmezhetők.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Reproduktív és fejlődési vizsgálatokat nem végeztek.

Egy 4 hónapos biodisztribúciós vizsgálatot végeztek egereken. A CD34⁺ sejtek egészséges humán köldökvérsejtéből származtak, amelyet a Strimvelis előállításához használt vektorral transzdukáltak és intravénásan beadtak a buszulfánnal kondicionált egereknek. Az egerek többsége a vizsgálat végén a vérképző rendszer rekonstrukcióját mutatta. A vérképzésben szerepet nem játszó szervekben is kimutatták a humán sejtek és vektor szekvenciák alacsony szintjét, amely összhangban volt a transzdukált humán sejteket tartalmazó vér jelenlétével. Nem észleltek mellékhatást a túlélésre, a hematológiai paraméterekre, illetve a fő szervek hisztopatológiájára, leszámítva a testtömeg-csökkenést és a here-, valamint petefészek-atrophiát, amely összhangban volt a buszulfán alkalmazásával.

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek, mert nem állt rendelkezésre megfelelő állatmodell a Strimvelis tumorigén potenciáljának értékelésére, a transzdukált sejtek egerekben történő tartós megtapadásra való képtelensége miatt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ezt a gyógyszert nem szabad keverni más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

6 óra

6.4 Különleges tárolási előírások

15-30 °C között tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

50 ml-es etilén-vinilacetát (EVA) infúziós zsák luer spike csatlakozóval és luer lock védősapkával, többször használatos külső tartályban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Óvintézkedések a gyógyszer kezelése vagy alkalmazása előtt

Az egészségügyi szakembereknek megfelelő elővigyázatossági intézkedéseket kell tenniük (kesztyű és védőszemüveg viselése) a fertőző betegségek potenciális átadásának elkerülése érdekében.

A Strimvelis-t közvetlenül abba az egészségügyi intézménybe szállítják, ahol az infúzió beadásra kerül. Az infúziós zsákot/zsákokat egy zárt külső tartályba helyezik. A zsákokat a külső tartályban kell tárolni mindaddig, amíg nem kerülnek felhasználásra.

A Strimvelis kizárólag autológ felhasználásra szolgál. Az infúzió beadása előtt ellenőrizni kell, hogy a beteg személyazonossága megfelel-e a Strimvelis infúziós zsák(ok)on és/vagy tartályon feltüntetett alapvető egyedi betegazonosító adatoknak.

Gyengéden rázogassa az infúziós zsákokat, hogy újból diszpergálódjanak a sejtaggregátumok, majd a beadásnál használjon szűrővel ellátott transzfúziós szerelékkel a megmaradt sejtaggregátumok eltávolítására.

Óvintézkedések a gyógyszer megsemmisítése előtt

Be kell tartani az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi szabályokat a fel nem használt gyógyszerek vagy a hulladékanyagok kezelése során. A Strimvelis-szel érintkezésbe került anyagokat (szilárd és folyékony hulladékokat) potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és megsemmisíteni, az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi szabályoknak megfelelően.

Véletlen expozíció

Kerülni kell a Strimvelis-szel történő véletlen expozíciót. Véletlen expozíció esetén az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi szabályokat kell követni, amelyek többek között a szennyeződött bőr lemosását és a szennyezett ruhadarabok eltávolítását jelenti. A Strimvelis-szel esetlegesen érintkezésbe került munkafelületeket és anyagokat megfelelő fertőtlenítőszerrel kell fertőtleníteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Olaszország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1097/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. március 26.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. április 30.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

ÉÉÉÉ. hónap

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS
ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

Frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Strimvelis tagországokban történő forgalomba hozatalát megelőzően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell állapodnia az illetékes nemzeti hatóságokkal a

szülőknek/gondozóknak illetve egészségügyi szakembereknek szóló oktatási anyagok tartalmáról és formátumáról, a korlátozott érvényű orvosi rendelvényre történő rendelkezés részleteiről és az ellenőrzött hozzáférés/termékkel vagy kezeléssel kapcsolatos beleegyező nyilatkozatról, beleértve a kommunikációs eszközöket, a disztribúció módozatait és a program minden egyéb aspektusát.

A Strimvelis-t csak speciális transzplantációs központokban, és az ADA-SCID betegek kezelésében és gondozásában, valamint az autológ CD34⁺ *ex vivo* génterápiás készítmények alkalmazásában jártas orvos fogja alkalmazni. A kezelés megkezdése előtt szükséges az aláírt beleegyező nyilatkozat megléte.

Az oktatási anyagoknak ki kell térniük a következő biztonságossági aggályokra/kulcsfontosságú elemekre: autoimmunitás, a génterápiára adott sikertelen válasz, az inzerciók onkogenezisnek tulajdonítható rosszindulatú kórképek.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedést:

Leírás	Lejárat napja
<p>Beavatkozással nem járó, engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): A Strimvelis génterápiás kezelés hosszú távú biztonságossága és hatásossága kivizsgálásának céljából a forgalomba hozatali engedély jogosultja elvégez egy hosszú távú, prospektív, beavatkozással nem járó utánkövetéses vizsgálatot az adenzin-deaminázhiány okozta súlyos kombinált immundeficiencia szindrómás (ADA-SCID), Strimvelis-szel kezelt betegek nyilvántartása alapján, és benyújtja a vizsgálat adatait. A forgalomba hozatali engedély jogosultja figyelemmel kíséri az immunogenitás, az inzerciók mutagenézis, az onkogenezis valamint a hepatikus toxicitás kockázatát. A forgalomba hozatali engedély jogosultja áttekinti az angioödéma, anaphylaxiás reakciók, szisztémás allergiás reakciók és súlyos bőrt érintő mellékhatások előfordulását az utánkövetési időszakban, különösen azoknál a betegeknél, akiknél nem volt megfelelő a terápiás válasz, és enzimpótló terápiában (ERT) vagy összejt átültetésben (SCT) részesültek. A forgalomba hozatali engedély jogosultja úgyszintén értékeli a beavatkozás-mentes túlélési időket.</p>	<p>A forgalomba hozatali engedély jogosultja a tervek szerint a PSUR keretén belül rendszeresen beszámol a regiszter elemzésének előrehaladtáról, és időközi vizsgálati jelentéseket bocsát rendelkezésre 2 évente mindaddig, amíg a regiszter lezárásra nem kerül.</p> <p>A nyilvántartás adataiból 2 évente időközi jelentéseket kell benyújtani.</p> <p>A végső klinikai vizsgálati eredmény azután kerül benyújtásra, miután az ötvenedik betegnél megtörtént a 15 éves ellenőrző vizit: 2037. negyedik negyedév.</p>

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

KÜLSŐ TARTÁLY

1. A GYÓGYSZER NEVE

Strimvelis 1-10 × 10⁶ sejt/ml diszperzió infúzióhoz

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Autológ, CD34⁺-gyel dúsított sejtfrakció, amely humán ADA cDNS-szekvenciát kódoló retrovirális vektorral transzdukált CD34⁺-sejteket tartalmaz, 1-10 × 10⁶ CD34⁺-sejt/ml koncentrációban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-kloridot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperzió infúzióhoz.

Az infúziós zsákok száma:

Összes sejtszám: × 10⁶

CD34⁺ sejt/kg: × 10⁶

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ felhasználásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

Exp: {NN HHH ÉÉ} {ó:pp}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

15-30 °C között tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer genetikailag módosított emberi sejteket tartalmaz.
Be kell tartani az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi szabályokat a fel nem használt gyógyszerek vagy a hulladékanyagok kezelése során.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Olaszország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1097/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Lot:
Patient ID {Betegazonosító}:
DIN:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

INFÚZIÓS ZSÁK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Strimvelis 1-10 × 10⁶ sejt/ml diszperzió infúzióhoz
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Exp: {NN HHH ÉÉ} {óó:pp}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot:

Bag No. {Zsákazonosító}

Patient ID {Betegazonosító}:

DIN:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

Összes sejtszám: × 10⁶

CD34⁺ sejt/kg: × 10⁶

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag autológ felhasználásra.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg vagy a gondozója számára

Strimvelis 1-10 × 10⁶ sejt/ml diszperzió infúzióhoz

Autológ, CD34⁺-gyel dúsított sejtfrakció, amely humán ADA cDNS-szekvenciát kódoló retrovirális vektorral transzdukált CD34⁺ sejteket tartalmaz

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a gyermeke tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt gyermekénél elkezdik alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- Gyermeke kezelőorvosa adni fog Önnek egy Beteg figyelmeztető kártyát, amely fontos biztonsági tudnivalókat tartalmaz gyermeke Strimvelis-szel való kezeléséről. Olvassa el figyelmesen és kövesse az azon szereplő utasításokat.
- Mindig vigye magával a Beteg figyelmeztető kártyát, és minden esetben mutassa meg azt a kezelőorvosnak vagy a gondozást végző egészségügyi szakembernek, amikor gyermeke találkozik velük, vagy amikor gyermeke kórházba megy.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Strimvelis és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Strimvelis gyermekénél történő alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Strimvelis-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Strimvelis-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Strimvelis és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Strimvelis egy **génterápiának** nevezett gyógyszer. Minden beteg esetében egyénileg állítják elő.

A Strimvelis-t egy **ADA-SCID** (*adenozin-deaminázhiány okozta súlyos kombinált immundeficiencia*) nevű súlyos betegség kezelésére használják gyermekeknél. Olyan esetben használják, amikor gyermekének nincs olyan családtagja, aki a csontvelőjéből őssejteket adományozhatna transzplantáció céljából.

Az ADA-SCID gyermeke immunrendszere vérsejtjeinek egy hibás génje miatt fordul elő. Ennek eredményeként a sejtek nem termelnek elegendő mennyiséget egy *adenozin deamináz* (ADA) nevű enzimből, és gyermeke immunrendszere nem működik megfelelően, hogy megvédje a szervezetet fertőzések ellen.

A Strimvelis előállításához a gyermeke csontvelőjéből nyert őssejteket laboratóriumban módosítják, hogy olyan gént ültessenek be, amely ADA-t termel. Amikor ezeket a módosított őssejteket

viSSZAJUTTATJÁK gyermeke szervezetébe, ezek osztódással képesek különböző típusú vérsejteket termelni, többek között gyermeke immunvédekezésében részt vevő sejteket is.

2. Tudnivalók a Strimvelis Önnél (vagy gyermekénél) történő alkalmazása előtt

A Strimvelis egyes betegeknél nem alkalmazható

A Strimvelis nem alkalmazható, ha gyermeke:

- **allergiás** a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármely összetevőjére.
- bizonyos típusú **rákbetegségben** szenved jelenleg vagy szenvedett korábban, amelyet *leukémiának* vagy *mielodiszpláziának* neveznek.
- pozitív teszteredménnyel rendelkezik **HIV-re vagy bizonyos egyéb fertőzésekre** (kezelőorvosa tájékoztatja Önt erről).
- már részesült **génterápiában**.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A sejtalapú gyógyszerekre, mint például a Strimvelis-re vonatkozó információkat a kórházban 30 évig meg kell őrizni. A gyermekéről tárolt információ a neve és a kapott Strimvelis gyártási száma lesz.

A Strimvelis személyreszabottan, a beteg saját sejtjeiből készül. Soha nem szabad másnak átadni.

Ha új gént építenek a DNS-be, az vérrákot okozhat. Egyetlen betegnél, a Strimvelis-szel végzett kezelés után több évvel fordult elő leukémiának nevezett, vérrák eset. Ezért fontos, hogy figyelemmel kísérje gyermekénél a leukémia tüneteinek esetleges jelentkezését.

Ezek többek között a következők lehetnek: láz, nehézlégzés, sápadtság, éjszakai izzadás, fáradtság, duzzadt nyirokcsomók, gyakori fertőzések, vérzésre és/vagy zúzódásra való hajlam, vagy apró vörös vagy lila pontok a bőrön. Ha gyermekénél ezen tünetek bármelyikét észleli, azonnal forduljon orvoshoz.

A Strimvelis-kezelés előtt gyermekének egyéb gyógyszereket adnak (az ezen gyógyszerekre, többek között a lehetséges mellékhatásokra vonatkozó információkért lásd a 3. és 4. pontot).

Ha gyermeke korábbi hepatitis C tesztje pozitívnak bizonyult, bizonyos körülmények között gyermeke továbbra is kaphatja a kezelést. Ezt szükség esetén az orvos megbeszéli Önnel.

A központi vénás katéter vékony, hajlékony cső, amelyet az orvos egy nagy gyűjtőérbe vezet be, hogy hozzáférjen gyermeke vérkeringéséhez. Ezek a vezetékek fertőzésveszéllyel és vérrögképződéssel járhatnak együtt. Az orvos és a gondozását végző egészségügyi szakember figyelemmel kíséri, hogy jelentkeznek-e gyermekénél a központi vénár katéter előidézte komplikációk.

Egyes betegek esetében a Strimvelis-kezelés sikertelennek bizonyult. Ezek a betegek más kezelést kaptak.

A kezelés következtében kis mértékben fennáll a fertőzés kockázata. Gyermeke kezelőorvosa és a gondozását végző egészségügyi szakember figyelemmel kíséri, hogy jelentkeznek-e fertőzés jelei, és szükség esetén gondoskodik kezeléséről.

Egyes betegeknél autoimmunitás alakulhat, ki vagy immunválasz váltódik ki bennük saját sejtjeik vagy szöveteik ellen (lásd 4. pont). Ezt szükség esetén gyermeke kezelőorvosa megbeszéli Önnel.

Miután részesült a kezelésben, gyermeke soha nem adhat vért, szervet, szöveteket vagy sejteket a jövőben. Ennek az az oka, hogy a Strimvelis génterápiás készítmény.

Ha nem lehet végrehajtani a Strimvelis-kezelést

Egyes esetekben nem lehetséges tovább haladni a Strimvelis tervezett alkalmazásában például az alábbi okok miatt:

- valamilyen probléma merült fel abban az időben, amikor a sejteket levették gyermeke csontvelőjéből a gyógyszer előállításához;
- nincs elegendő mennyiségű, megfelelő típusú sejt a gyermekétől vett szövetben a gyógyszer előállításához;
- a gyógyszer nem ment át minden minőségellenőrzésen;
- a gyógyszer késve érkezik meg arra a klinikára, ahol gyermekét kezelik.

Gyermeke a Strimvelis beadása előtt kemoterápiában részesül a csontvelő eltávolítása céljából. Ha a Strimvelis-t nem lehet kemoterápia után beadni, vagy ha a módosított őssejteket nem fogadja be a szervezete, akkor a kezelőorvosa beadhatja a saját eredeti csere vérőssejtjeit, amelyeket a kezelés megkezdése előtt vettek le és tároltak (lásd a „*Hogyan kell alkalmazni a Strimvelis-t*” című 3. pontot is).

Egyéb kezelésekre is szüksége lehet

A Strimvelis a felhasználás előtt több vizsgálaton megy át. Mivel az elkészítését követően hamar beadják, ezen vizsgálatok némelyikének végleges eredményei nem állnak rendelkezésre a beadás előtt. Ha a vizsgálatok bármit kimutatnak, amely hatással lenne gyermekére, amennyiben szükséges, gyermeke kezelőorvosa megfelelő kezelést fog alkalmazni.

Egyéb gyógyszerek és a Strimvelis

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Gyermeke a Strimvelis kezelést előkészítő kondicionáló gyógyszerek alkalmazását megelőzően 6 hétig, valamint a kezelés után gyermeke immunrendszerének (a szervezet védekezőrendszerének) helyreállításáig nem kaphat élő oltóanyagot tartalmazó oltást.

A Strimvelis nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 42–137 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 2–7%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell alkalmazni a Strimvelis-t?

A Strimvelis-t cseppinfúzióban adják be egy vénába (*intravénásan*). Erre specializált kórházban kell alkalmazni, és olyan kezelőorvos által, aki tapasztalattal rendelkezik az ADA-SCID betegek kezelésében és az ilyen típusú gyógyszerek alkalmazásában.

A Strimvelis csak akkor állítható elő, ha a kezelőorvos a beteg saját csontvelőjéből elegendő mennyiséget képes gyűjteni a megfelelő fajtájú sejtekből.

A Strimvelis előállítása előtt a kezelőorvos vizsgálatokat fog végezni, hogy kizárja gyermekénél bizonyos fertőző betegségek fennállását.

Két csontvelő sejtadagot vesznek le

A kezelőorvos két csontvelő sejtadagot vesz le a tervezett kezelés előtt:

- a **tartalékadagot**, legalább 3 héttel a Strimvelis-kezelés előtt veszik le. Ezt eltárolják, és akkor adják sejt pótlásként, ha a Strimvelis nem adható be, vagy nem hatásos (lásd a „*Ha nem lehet végrehajtani a Strimvelis alkalmazását*” részt a 2. pontban).
- a **kezelésre szolgáló adagot**, 4-5 nappal a Strimvelis-kezelés előtt veszik le. Ezt a Strimvelis előállításához használják, amelynek során új gént illesztenek a sejtekbe.

A Strimvelis-kezelés előtt és alatt

Mikor	Mi történik	Miért
Legalább 3 héttel a kezelés előtt	Tartalék összejt adag levétele	Tartalékként tárolják (<i>lásd fent</i>)
Kb. 4-5 nappal a kezelés előtt	Kezelésre szolgáló adag levétele	A Strimvelis előállításához (<i>lásd fent</i>)
3, illetve 2 nappal a kezelés előtt	Egy buszulfán nevű gyógyszer adása naponta 4 alkalommal, 2 napon át (összesen 8 adag)	Előkészíteni a csontvelőt a Strimvelis-kezelésre és kitisztítani a létező összejtek
Kb. 15-30 perccel a kezelés előtt	Egy antihisztamin gyógyszert adhatnak be	Csökkenteni a valószínűségét annak, hogy Önnél nem kívánt reakciók lépjenek fel az infúzió miatt
A Strimvelis beadása...	cseppinfúzióban történik vénába. Ez kb. 20 percet vesz igénybe.	

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Strimvelis-szel kapcsolatos mellékhatásokat az okozza, hogy a szervezet védekezőrendszere (immunrendszer) túlságosan aktívvá válik és megtámadja a test saját szöveteit. Bizonyos mellékhatások a gyermeke csontvelőjének a Strimvelis-kezelésre való előkészítéséhez használt buszulfán gyógyszerrel kapcsolatosak; ezek az alábbi listában csillaggal (*) jelzettek.

Nagyon gyakori mellékhatások: 10 beteg közül több mint 1 esetében jelentkezhetnek:

- orrfolyás vagy orrdugulás (*allergiás rinitisz*);
- sípoló légzés, nehézlégzés (*asztma*);
- gyulladt, viszkető bőr (*atópiás dermatitisz, ekcéma*);
- emelkedett testhőmérséklet (láz);
- csökkent pajzsmirigyműködés (*hipotireózis*);
- magas vérnyomás (*hipertónia*)*;
- csökkent vörösvértest- vagy fehérvérsejtszám (*anémia, neutropénia*)*;
- emelkedett májenzimszintek (ami a máj megterhelését jelzi)*;
- pozitív vérvizsgálati eredmények *antinukleáris antitestre és simaizom-antitestre* (ami esetleg autoimmunitásra utalhat).

Gyakori mellékhatások: 10 beteg közül legfeljebb 1 esetében jelentkezhetnek:

- vörös vagy lila pontok a bőrön, vérzés a bőr alatt (*autoimmun trombocitopénia*);
- gyulladt pajzsmirigy (*autoimmun tiroiditisz*);
- az idegek károsodása által okozott gyengeség és fájdalomérzet a lábfejekben és a kezekben (*Guillain-Barré-szindróma*);
- májgyulladás (*autoimmun hepatitisz*);
- csökkent vérsejtszám (*autoimmun hemolitikus anémia, autoimmun aplasztikus anémia*);
- pozitív vérvizsgálati eredmények *antineutrofil citoplazmás antitestre* (ami autoimmun gyulladáshoz és a vérerek duzzanatához, valamint a fertőzés mértékének növekedéséhez vezethet);
- leukémiának nevezett vérrák.

Ha bármilyen kérdése van a tünetekről vagy a mellékhatásokról, illetve, ha a tünetek bármelyike megjelenik Önnél, beszéljen gyermeke kezelőorvosával vagy gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Mellékhatások bejelentése

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Strimvelis-t tárolni?

Ez az információ kizárólag orvosoknak szól.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartály és az infúziós zsák címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

15-30 °C között tárolandó.

Ez a gyógyszer genetikailag módosított emberi sejteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszer, illetve a hulladékanyag megsemmisítését az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi szabályok szerint kell végrehajtani. Mivel ezt a gyógyszert képzett orvos fogja beadni Önnek, ők felelősek a gyógyszer szabályos megsemmisítéséért. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Strimvelis?

- A készítmény hatóanyaga autológ (a beteg saját sejtjei), CD34⁺ dúsított sejtfrakció, amely humán ADA cDNS szekvenciát kódoló retrovirális vektorral transzdukált CD34⁺ sejteket tartalmaz. Koncentrációja 1-10 × 10⁶ CD34⁺ sejt/ml.
- Egyéb összetevő: nátrium-klorid (lásd 2. pont, „A Strimvelis nátriumot tartalmaz”).

Milyen a Strimvelis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Strimvelis opálos vagy tiszta, színtelen vagy rózsaszínű sejt-diszperzió infúzióhoz, amely egy vagy több infúziós zsákban kerül forgalomba. Az infúziós zsákok zárt tartályban találhatók.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Olaszország

Gyártó

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

Olaszország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Óvintézkedések a gyógyszer kezelése vagy alkalmazása előtt

A Strimvelis-t alkalmazó egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyű, védőruházat és szemvédelem) a fertőző betegségek potenciális átadásának elkerülése érdekében.

Strimvelis-t közvetlenül abba az egészségügyi intézménybe szállítják, ahol az infúzió beadásra kerül. Az infúziós zsákot/zsákokat egy zárt külső tartályba helyezik. A zsákokat a külső tartályban kell tárolni mindaddig, amíg nem kerülnek felhasználásra.

A Strimvelis kizárólag autológ felhasználásra szolgál. Az infúzió beadása előtt ellenőrizni kell, hogy a beteg személyazonossága megfelel-e a Strimvelis infúziós zsák(ok)on és/vagy tartályon feltüntetett alapvető egyedi betegazonosító adatoknak.

Gyengéden rázogassa az infúziós zsákot, hogy újból diszpergálódjanak a sejtaggregátumok, majd a beadásnál használjon szűrővel ellátott transzfúziós szerelvényt a megmaradt sejtaggregátumok eltávolítására.

Óvintézkedések a gyógyszer megsemmisítésére

Az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi szabályokat kell betartani a fel nem használt gyógyszerek vagy hulladékanyagok kezelése során. A Strimvelis-szel érintkezésbe került anyagokat (szilárd és folyékony hulladékokat) potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és megsemmisíteni, az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi szabályoknak megfelelően.

Véletlen expozíció

Kerülni kell a Strimvelis-szel történő véletlen expozíciót. Véletlen expozíció esetén az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi szabályokat kell követni, amelyek többek között a szennyeződött bőr lemosását és a szennyezett ruhadarabok eltávolítását jelenti. A Strimvelis-szel esetlegesen érintkezésbe került munkafelületeket és anyagokat megfelelő fertőtlenítőszerrel kell fertőtleníteni.