

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Strimvelis 1-10 x 10⁶ de células/ml dispersão para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Fração celular autóloga enriquecida com CD34⁺ que contém células CD34⁺ transduzidas com vetor retroviral que codifica a sequência cADN da adenosina desaminase (ADA) humana a partir de células (CD34⁺) estaminais/progenitoras hematopoéticas humanas.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

O medicamento está embalado em um ou mais sacos de perfusão. Cada saco de perfusão de Strimvelis específico para cada doente contém uma fração celular autóloga enriquecida com CD34⁺ que contém células CD34⁺ transduzidas com vetor retroviral que codifica a sequência cADN da ADA humana.

A informação quantitativa referente às células CD34⁺/kg e células totais no produto é apresentada na rotulagem de cada lote. A concentração é de 1-10 x 10⁶ de células CD34⁺/ml.

Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,15 mmol de sódio por ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão para perfusão.

Dispersão de células turva a límpida, incolor a cor-de-rosa.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Strimvelis está indicado para o tratamento de doentes com imunodeficiência combinada grave por deficiência de adenosina desaminase (ADA-SCID), para os quais não está disponível um dador familiar adequado de células estaminais compatível com o antígeno leucocitário humano (HLA) (ver secções 4.2 e 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

Strimvelis deve ser administrado num centro de transplantes especializado, por um médico com experiência anterior no tratamento e gestão de doentes com ADA-SCID e na utilização de produtos de terapia genética *ex vivo* com CD34⁺ autólogas. Strimvelis deve ser administrado apenas após consulta com o doente e/ou família. Espera-se que os doentes participem num registo pós-tratamento e que sejam seguidos a longo prazo. Strimvelis destina-se apenas para utilização autóloga (ver secção 4.4).

É requerida uma reserva de células estaminais CD34⁺ que contenha, pelo menos, 1 x 10⁶ de células CD34⁺ por kg. Esta deverá ser recolhida do doente pelo menos três semanas antes do tratamento com Strimvelis. A reserva de células estaminais é recolhida para utilização como tratamento de emergência caso ocorra uma falha durante o fabrico do produto, insucesso no transplante ou aplasia prolongada da medula óssea após o tratamento.

O doente deve ser capaz de doar células CD34⁺ suficientes, de modo a fornecer uma quantidade mínima de 4 x 10⁶ de células CD34⁺ purificadas/kg requerida para o fabrico de Strimvelis.

Antes da perfusão, deve confirmar-se que a identidade do doente coincide com a informação única essencial do doente no(s) sacos(s) de perfusão e/ou recipiente do medicamento (ver secções 4.4 e 6.6).

Condicionamento pré-tratamento

Recomenda-se que sejam administradas 0,5 mg/kg de bussulfano por via intravenosa a cada 6 horas em dois dias consecutivos, com início três dias antes da administração de Strimvelis. A dose total de bussulfano é de 4 mg/kg, dividida em 8 doses de 0,5 mg/kg. Os níveis plasmáticos de bussulfano devem ser medidos após a primeira dose de cada dia, através de amostras de sangue em série utilizando um método adequado. Se a AUC de bussulfano exceder os 4.000 nanogramas/ml*h (974 µmol/L.minuto), a dose deve ser devidamente reduzida com base na AUC.

Pré-medicação

Recomenda-se que seja administrado um anti-histamínico por via intravenosa 15-30 minutos antes da perfusão de Strimvelis.

Posologia

O intervalo posológico recomendado de Strimvelis oscila entre 2 e 20 x 10⁶ de células CD34⁺/kg.

Se o produto contiver menos de 2 x 10⁶ de células CD34⁺/kg, o médico responsável terá de decidir realizar ou não a administração, com base na avaliação individual do benefício/risco. Foi observado insucesso no tratamento num doente tratado nos ensaios clínicos com <2 x 10⁶ de células CD34⁺/kg.

Strimvelis deve ser administrado apenas uma vez.

Populações especiais

Idosos

Este medicamento não se destina a utilização em doentes com idade >65 anos, e não foi estudado neste grupo etário.

Compromisso renal

Este medicamento não foi estudado em doentes com compromisso renal. Não é expectável a necessidade de ajuste posológico.

Compromisso hepático

Este medicamento não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Não é expectável a necessidade de ajuste posológico.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Strimvelis em crianças com menos de seis meses ou mais de 6 anos e 7 meses de idade não foram estabelecidas (ver secção 4.4). Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Strimvelis destina-se apenas a perfusão intravenosa.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Os profissionais de saúde que o manuseiem devem tomar as devidas precauções (usar luvas e óculos de proteção) para prevenir a potencial transmissão de doenças infecciosas.

Para instruções acerca da preparação, exposição accidental e eliminação do medicamento, ver secção 6.6.

Deverá ser utilizado um conjunto de administração de transfusão com filtro. Apenas devem ser utilizados filtros destinados a utilização com conjuntos de transfusão para prevenir a remoção inadvertida de células do produto.

A taxa de perfusão não deverá exceder 5 ml/kg/h. O período de administração é de, aproximadamente, 20 minutos (ver secção 6.6). Após a administração, deve ser utilizada uma seringa com 50 ml de solução para perfusão cloreto de sódio 9mg/ml (0,9%) para limpar o saco.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao produto ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

História atual ou antecedentes de leucemia ou mielodisplasia.

Teste positivo para o vírus da imunodeficiência humana (VIH) ou presença de qualquer outro agente infeccioso transmissível listado na atual Diretiva de Células e Tecidos da UE antes da colheita de medula óssea.

Antecedentes de terapia genética.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

São aplicáveis os requisitos de rastreabilidade dos medicamentos de terapia avançada baseados em células. Para assegurar a rastreabilidade, o nome do produto, o número do lote e o nome do doente tratado devem ser mantidos durante um período de 30 anos.

Utilização autóloga

Strimvelis destina-se apenas para utilização autóloga e nunca deverá ser administrado a outro doente que não o dador original das células CD34⁺.

Risco de oncogénese insercional

Foi relatado um caso de leucemia de células T linfoides numa criança com ADA-SCID 4,7 anos após o tratamento com Strimvelis (ver secção 4.8).

Recomenda-se que os doentes sejam monitorizados a longo prazo com, pelo menos, visitas anuais durante os primeiros onze anos e depois aos 13 e 15 anos após o tratamento com Strimvelis, que incluam um hemograma completo diferencial, bioquímico e tirotrópina.

Geral

Os efeitos a longo prazo e a duração da resposta a Strimvelis na ADA-SCID não foram sistematicamente avaliados para além de 8 anos após o tratamento idos (ver secção 5.1).

Manifestações não-imunológicas de ADA-SCID podem não responder a Strimvelis.

Foram notificados casos de papilomas cutâneos, eletroforese das proteínas séricas anormal e um caso de cada de lipofibroma, massa pulmonar e um repertório de células T beta V reduzido. Não foi estabelecida uma evidência de causalidade com o produto.

Nalguns casos, o doente poderá estar impossibilitado de receber Strimvelis, devido a problemas de fabrico. Após notificação, o médico responsável poderá ter de modificar o programa de tratamento do doente em

conformidade (isto é, cessar o condicionamento com bussulfano e/ou administração do tratamento com a reserva de células estaminais, se apropriado).

Devem ser consideradas as advertências e precauções dos medicamentos de condicionamento mielablativo.

Reconstituição imune

A contagem de células de linfócitos T (CD3+) e NK (CD56+) melhorou após o tratamento com Strimvelis. Os valores medianos aos 3 anos pós-terapia genética estavam abaixo do nível normal. Recomenda-se um acompanhamento contínuo.

Complicações do cateter venoso central (CVC) incluindo infecções e trombos

Foram notificados acontecimentos adversos relacionados com a utilização de cateteres venosos centrais (CVC) (p. ex. infecções graves devido a CVC e trombos no dispositivo). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados devido a potenciais acontecimentos relacionados com cateteres.

Hipersensibilidade e reações relacionadas com a perfusão

Este medicamento deve ser administrado com precaução em doentes com hipersensibilidade aos aminoglicosídeos ou à albumina sérica bovina.

Falha no enxerto

Existiram casos em que o tratamento com Strimvelis não teve êxito. Alguns doentes tiveram de retomar a terapêutica de substituição enzimática prolongada e/ou receber um transplante de células estaminais (ver secção 5.1).

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para a ocorrência de infecções graves e oportunistas, parâmetros de reconstituição imunitária e necessidade de imunoglobulina intravenosa de substituição (IVIG); em caso de falta de resposta, recomenda-se introduzir outros tratamentos para a ADA-SCID sob a supervisão de um médico.

Transmissão de um agente infeccioso

Existe um pequeno risco de transmissão de agentes infecciosos. Os profissionais de saúde que administram Strimvelis devem, portanto, monitorizar os doentes quanto a sinais e sintomas de infecções após o tratamento e tratar adequadamente, se necessário.

Autoimunidade e imunogenicidade

Os doentes com ADA-SCID podem desenvolver autoimunidade. Em estudos clínicos, 67% (12 de 18) dos doentes tratados com Strimvelis tiveram anticorpos autoimunes ou outras manifestações (p. ex. trombocitopenia autoimune, anemia aplástica autoimune, hepatite autoimune e síndrome de Guillain-Barré) (ver secção 4.8). Recomenda-se a monitorização regular da autoimunidade clínica.

Não foram conduzidos estudos de imunogenicidade com Strimvelis.

Tratamento de doentes com menos de 6 meses e mais de 6 anos e 7 meses

O tratamento deve ser utilizado com precaução em doentes com idade superior a 6 anos e 1 mês e inferior a 6 meses, uma vez que não existem dados provenientes de ensaios clínicos para esses intervalos etários.

Doentes mais velhos são tipicamente menos capazes de doar grandes quantidades de células CD34⁺, o que poderá significar que doentes mais velhos não poderão ser tratados. A produção bem-sucedida de células T após Strimvelis poderá também ser afetada pela função tímica residual que poderá ficar comprometida em crianças mais velhas. A utilização deste medicamento em doentes mais velhos do que os anteriormente estudados deve ser cuidadosamente considerada e reservada apenas para situações em que todas as outras opções de tratamento razoáveis tenham sido esgotadas.

Testes serológicos

Todos os doentes devem ser testados para VIH-1/2, HTLV-1/2, VHB, VHC e micoplasma antes da colheita de medula óssea para assegurar a aceitação do material de origem celular para o fabrico de Strimvelis.

Doentes que tenham obtido previamente resultados positivos para Hepatite C podem ser tratados com Strimvelis, desde que demonstrem ausência de infecção através do teste de ácido nucleico com um limite de quantificação ≤15 unidades internacionais/ml. São necessários resultados negativos em, pelo menos, 3

ocasiões sequenciais durante um período de 4 semanas, após completar o tratamento para a Hepatite C, com um teste final realizado no máximo 3 dias antes da colheita celular.

Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Os doentes tratados com Strimvelis não devem doar sangue, órgãos, tecidos e células para transplante, em nenhum momento no futuro. Esta informação é disponibilizada no Cartão de Alerta do Doente.

Após a administração de Strimvelis

Os resultados do controlo de qualidade de fase dois só estarão disponíveis após a perfusão do produto. Se forem identificados problemas de qualidade clinicamente relevantes, tais como resultados fora das especificações, após a perfusão do medicamento, o médico responsável será notificado. O médico deverá monitorizar e/ou tratar o doente em conformidade.

Conteúdo de sódio

Este medicamento contém 42 a 137 mg de sódio por dose, equivalente a 2 a 7% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Não é expectável que Strimvelis interaja com a família de enzimas do citocromo hepático P-450 ou transportadores de medicamentos.

Vacinas vivas

A segurança da imunização com vacinas virais vivas após o tratamento com Strimvelis não foi estudada. A vacinação com vacinas virais vivas não é recomendada durante as 6 semanas que precedem o início do condicionamento não mieloblástico, e até à recuperação hematológica e imunológica após o tratamento com Strimvelis.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Como o Strimvelis não se destina a ser utilizado em adultos, não estão disponíveis dados humanos sobre a utilização durante a gravidez ou amamentação e estudos de reprodução animal.

Em relação à fertilidade, consultar o RCM do medicamento de condicionamento. É importante notar que o médico responsável pelo tratamento deve informar os pais/cuidadores do doente sobre as opções de criopreservação das células estaminais espermatogónias ou do tecido ovariano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos prolongados de Strimvelis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Strimvelis foi avaliada em 33 indivíduos, isto é, 22 doentes tratados no programa de desenvolvimento clínico e 11 doentes tratados no âmbito comercial, com uma duração mediana de acompanhamento de 12 anos para doentes tratados em estudos clínicos e 1,5 anos para doentes tratados no âmbito comercial.

Tendo em conta a reduzida população de doentes e o tamanho das coortes, as reações adversas na tabela abaixo não fornecem uma perspetiva completa da natureza e frequência desses acontecimentos. Reações adversas graves incluem leucemia aguda tipo célula T e autoimunidade (p. ex. anemia hemolítica autoimune, anemia aplástica autoimune, hepatite autoimune, trombocitopenia autoimune e síndrome de Guillain-Barré). A reação adversa mais frequentemente notificada foi pirexia.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas estão listadas abaixo por classe de sistema de órgãos MedDRA e por frequência. As categorias de frequência utilizadas são: muito frequentes (>1/10) , e frequentes (≥1/100, <1/10). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas apresentam-se por ordem decrescente de gravidade.

| Classe de sistemas de órgãos | Muito frequentes | Frequentes |
|---|---|--|
| Doenças do sangue e do sistema linfático | Anemia ^a Neutropenia ^a | Anemia hemolítica autoimune, anemia aplástica autoimune, trombocitopenia autoimune |
| Doenças endócrinas | Hipotireoidismo | Tiroidite autoimune |
| Neoplasias benignas, malignas e não especificadas | | Leucemia aguda tipo célula T |
| Doenças do sistema nervoso | | Síndrome de Guillain-Barré |
| Vasculopatias | Hipertensão ^a | |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | Asma, rinite alérgica | |
| Afeções hepatobiliares | | Hepatite autoimune |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Dermatite atópica, eczema | |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Pirexia | |
| Exames complementares de diagnóstico | Enzima hepática aumentada ^a , anticorpo antinuclear (ANA) positivo, anticorpo contra músculo liso positivo | Anticorpo citoplasmático antineutrófilo positivo |

^aReações adversas consideradas potencialmente relacionadas com o condicionamento com bussulfano

Descrição das reações adversas selecionadas

Leucemia linfóide das células T devido a oncogênese insercional

Dos 33 doentes com ADA-SCID tratados com Strimvelis, um caso de leucemia de células T linfóides foi notificado numa criança (frequência: 3%). Este evento ocorreu 4,7 anos após o tratamento com Strimvelis. A análise do local de inserção retroviral (RIS) identificou um único clone dominante localizado aproximadamente 40 kb a montante do gene LMO2, um oncogene conhecido, com uma abundância ≥ 98%

Reconstituição imunológica

Todas as reações adversas identificadas na tabela (à exceção daquelas potencialmente relacionadas com bussulfano) são consideradas como estando relacionadas com a reconstituição imunológica, devido à sua natureza e momento de aparecimento. Estas reações adversas autoimunes foram notificadas por indivíduos após a terapia genética. A maioria foi notificada entre o terceiro mês e o terceiro ano do período de acompanhamento e desapareceram, com exceção do hipotireoidismo e dos testes ANA positivos. Adicionalmente, as reações adversas relacionadas com alergias na tabela foram notificados maioritariamente entre o terceiro mês e o terceiro ano do período de acompanhamento.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não estão disponíveis dados de estudos clínicos relativos à sobredosagem com Strimvelis.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunoestimulantes, outros imunoestimulantes, Código ATC: L03AX.

Mecanismo de ação

Após perfusão, as células CD34⁺ formam um enxerto na medula óssea, onde voltam a popular o sistema hematopoético com uma quantidade de células que expressa os níveis farmacologicamente ativos da enzima ADA.

Após um enxerto bem-sucedido no doente, espera-se que os efeitos do produto sejam para toda a vida.

Efeitos farmacodinâmicos

As percentagens medianas de células geneticamente modificadas no sangue periférico no primeiro ano e 3 anos após o tratamento para os doentes inscritos no estudo pivô foram de 28% (intervalo 6%-92%) e 30% (intervalo 8%-101%) de células CD19⁺ e 73% (intervalo 20%-100%) e 67% (intervalo 39%-82%) de células CD3⁺, respetivamente. A percentagem mediana de células geneticamente modificadas no sangue periférico dos doentes inscritos no acompanhamento a longo prazo no ano 8 foi de 97% (intervalo 1% - 101%) de células CD19⁺ e 101% (intervalo 1% - 101%) de células CD3⁺.

A presença do transgene leva a um aumento da expressão de ADA. Um ano após o tratamento, a atividade mediana da ADA (células mononucleares de adenosina desaminase) nos linfócitos de sangue periférico foi de 181,2 (intervalo 42,1-1678,2) nmol/h/mg de proteína, quando comparada com a mediana na linha de base (intervalo) de 80,6 (30,5-92,3) nmol/h/mg de proteína. A atividade da ADA manteve-se aumentada ao longo dos 8 anos de acompanhamento.

Eficácia e segurança clínicas

Foram tratados com Strimvelis um total de 18 doentes com ADA-SCID, como parte de um ensaio piloto de extensão aberta (AD1115611; N=12), dois ensaios piloto prévios de extensão aberta (AD1117054/AD1117056; N=3), e um programa de uso passivo (AD1117064; N=3). Os estudos avaliaram o uso de Strimvelis num intervalo de $0,9 \times 10^6$ - $18,2 \times 10^6$ de células CD34⁺/kg. Todos os doentes receberam o condicionamento com bussulfano antes da terapia genética, com a maioria a receber uma dose total de 4 mg/kg, por via intravenosa, durante 2 dias consecutivos antes da perfusão de CD34⁺. Quatro indivíduos tinham recebido anteriormente um transplante de células estaminais sem sucesso de um dador haploide e 15 dos 18 indivíduos tinham recebido anteriormente terapêutica de substituição enzimática com adenosina desaminase bovina modificada por conjugação com polietilenoglicol (PEG-ADA). Os doentes que receberam anteriormente PEG-ADA descontinuaram este tratamento 10 a 22 dias antes do tratamento com Strimvelis. A mediana de idades ao longo do programa foi de 1,7 anos (intervalo 0,5 a 6,1) e 61% era do sexo masculino. Oitenta e três por cento eram caucasianos (56% de ascendência Caucasiana/Europeia e 28% de ascendência Árabe/Norte-Africana), 11% Afro-Americanos/Africanos e 6% Asiáticos.

Doentes tratados no estudo pivô

A eficácia de Strimvelis foi avaliada num estudo de extensão aberta, prospetivo, com a duração de 3 anos, em crianças às quais faltava um dador irmão de células estaminais compatível com o HLA e que não estavam a reagir devidamente à PEG-ADA, eram intolerantes ou não tinham acesso à mesma.

Os resultados aos 3 anos dos doentes tratados no estudo pivô são apresentados na Tabela 1. O tratamento com Strimvelis resultou numa taxa de sobrevivência de 100% aos 3 anos pós-tratamento, uma diminuição na taxa de infeções graves, um aumento nos linfócitos T (CD3+) e todos os indivíduos tinham níveis de nucleótido deoxiadenosina nos eritrócitos venosos (RBC dAXP) abaixo dos níveis patológicos (>100 nmol/ml).

Tabela 1. Resultados aos 3 anos para a população ITT no estudo pivô*

| Objetivo de eficácia | Linha de base/Pré-tratamento^a | Ano 3/3 Anos Pós-tratamento^b |
|--|---|--|
| Sobrevivência n % | Não aplicável | 12 100% |
| Infeções graves n Taxa de infeções graves por pessoa-ano de observação (intervalo de confiança de 95%) | 12 1,01 (0,68-1,46) | 12 0,38 ^c (0,21-0,65) |
| Linfócito T (x10 ⁶ /l) n mediana (intervalo) | 11 88,0 (19-2718) | 11 828,0 (309-2458) |
| % de indivíduos com RBC dAXP venoso <100 nmol/ml após Strimvelis ^d n % | Não aplicável ^e | 11 100% |

* Incluindo dados de um doente recolhidos após a intervenção com PEG-ADA (≥3 meses de tratamento) ou transplante de célula estaminal hematopoiética.

^a Com base em todo o período de pré-tratamento para infeções graves (recolhidos retrospectivamente), e nos dados recolhidos na visita inicial para linfócitos T. O doente 10 não tinha valor inicial para os linfócitos T.

^b Com base nos 3 anos de período pós-tratamento para sobrevivência e infeções graves, e nos dados recolhidos na visita aos 3 anos para linfócitos T e dAXP. O doente 8 desistiu do estudo antes da visita dos 3 anos e como tal não existem dados para linfócitos T e dAXP.

^c As infeções graves são as que necessitam de hospitalização ou que a prolongam. O período de hospitalização de 3 meses imediatamente após a terapia genética foi excluído dos cálculos.

^d dAXP=dAMP+dADP+dATP. Os resultados de dAXP baseiam-se numa análise da resposta da percentagem de doentes após a terapia genética que alcançaram a definição de desintoxicação metabólica adequada, assim sendo, os valores iniciais não se aplicam.

^e Na linha de base, 9 dos 11 (82%) doentes tinham dAXP <100 nmol/ml. Todos estes doentes tinham tomado anteriormente PEG-ADA.

Função das células T: Nos doentes tratados no estudo pivô, a proliferação de células T foi demonstrada em resposta à estimulação com anticorpos anti-CD3 (mediana de 62629 cpm, intervalo 4531 a 252173) e fitohemaglutinina (mediana de 140642 cpm, intervalo 11119 a 505607), 1 ano após a terapia genética, e estas respostas foram mantidas ao longo do Ano 3. Constatou-se que os TRECs (círculos de excisão do recetor de células T) nos linfócitos de sangue periférico estavam aumentados acima da linha de base (mediana de 141, intervalo 56 a 1542 cópias/100ng ADN) no Ano 1 e mantiveram-se até ao Ano 3 pós-tratamento e que todos os indivíduos tinham evidências de correntes V-beta policlonais num ou mais momentos temporais após a

terapia genética, disponibilizando ainda mais evidências que suportam o desenvolvimento funcional das células T.

Função das células B: Todos os 12 indivíduos tratados no estudo pivô receberam tratamento com IVIG na altura do rastreio, e 7 indivíduos (58%) tinham descontinuado o uso de IVIG nos 0-3 anos de acompanhamento após a terapia genética.

Acompanhamento a longo prazo

Foi observada uma taxa de sobrevivência de 100% nos 12 indivíduos tratados no estudo pivô e também nos 18 indivíduos da análise integrada, com uma duração mediana de acompanhamento de, aproximadamente, 12 anos. A sobrevivência livre de intervenção nesta população piloto (definida como sobrevivência sem necessidade de reintrodução de PEG-ADA a longo prazo (≥ 3 meses), ou transplante de células estaminais) foi de 92% (11/12 indivíduos) (82% (14/17 indivíduos) para a população integrada). Um indivíduo tratado num estudo pivô não tinha dados de reintrodução de PEG-ADA e, como tal, foi excluído da sobrevivência livre de intervenção na população integrada. PEG-ADA a longo prazo (excedendo os 3 meses de duração contínua) foi utilizada por três indivíduos; dois desses indivíduos receberam subsequentemente um transplante de células estaminais de um irmão compatível e um indivíduo permaneceu em tratamento crónico com PEG-ADA. Outro indivíduo necessitou de administração transitória de PEG-ADA devido a um acontecimento autoimune (ver secção 4.4).

Nos doentes tratados no estudo pivô e no estudo de acompanhamento a longo prazo (EALP), a taxa de infeções graves diminuiu ao longo do período de acompanhamento (Tabela 2).

Tabela 2 Taxa cumulativa de infeções graves por pessoa-ano de exposição (população ITT combinada do estudo pivô e EALP)*

| | Pré-tratamento | Pós tratamento | | | | | | | |
|--|----------------|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Período de tempo | n/a | 3 meses - 1 ano | Até 2 anos | Até 3 anos | Até 4 anos | Até 5 anos | Até 6 anos | Até 7 anos | Até 8 anos |
| N.º de indivíduos | 17 | 17 | 17 | 17 | 16 | 15 | 15 | 15 | 15 |
| N.º de infeções graves | 40 | 11 | 18 | 18 | 20 | 20 | 21 | 21 | 21 |
| Taxa de infeções graves por pessoa ano | 1,08 | 0,73 | 0,56 | 0,35 | 0,30 | 0,24 | 0,22 | 0,19 | 0,17 |

* Excluindo os dados de um doente do estudo pivô 1 que não foi acompanhado até ao ano 13 após terapia genética.
n/a: não aplicável.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Strimvelis é uma terapêutica celular autóloga. A natureza de Strimvelis faz com que os estudos convencionais de farmacocinética, absorção, distribuição, metabolismo e eliminação não se apliquem.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos reprodutivos e de desenvolvimento.

Foi realizado um estudo de biodistribuição com a duração de 4 meses em murganhos. Foram administradas células CD34⁺, provenientes de sangue humano saudável do cordão umbilical, transduzidas com o vetor utilizado para a produção de Strimvelis, por via intravenosa em murganhos condicionados com bussulfano. A maioria dos murganhos demonstrou reconstituição do sistema hematopoiético no final do estudo. Foram também detetados níveis baixos de células humanas e de sequências vetoriais em órgãos não-hematopoiéticos, consistentes com a presença de sangue contendo células humanas transduzidas. Não houve reações adversas nos parâmetros de sobrevivência, hematológicos ou de histopatologia de órgãos principais, à exceção de perda de peso corporal e atrofia nos testículos e ovários, consistente com a administração de bussulfano.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade, uma vez que não estava disponível nenhum modelo animal adequado para avaliar o potencial tumorigénico de Strimvelis, devido à incapacidade de atingir um enxerto a longo prazo de células transduzidas em murganhos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

6 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a 15-30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saco de perfusão de acetato de etil vinil (EVA) de 50 ml, com uma interconexão *luer spike* fechada com uma cápsula de fecho *luer lock*, acondicionado num recipiente exterior reutilizável.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções a tomar no manuseamento ou administração do medicamento

Os profissionais de saúde que manuseiem Strimvelis devem tomar as devidas precauções (usar luvas, vestuário de proteção e proteção ocular) para prevenir a potencial transmissão de doenças infecciosas.

Strimvelis é transportado diretamente para o estabelecimento de saúde onde a perfusão será administrada. O(s) saco(s) de perfusão é/são colocado(s) dentro de um recipiente exterior fechado. Os sacos devem ser mantidos dentro do recipiente exterior até estarem prontos a utilizar.

Strimvelis destina-se apenas para utilização autóloga. A identidade do doente deve coincidir com a informação única essencial do doente no recipiente primário e/ou exterior antes da perfusão.

Agitar cuidadosamente o saco de perfusão para voltar a dispersar quaisquer agregados celulares, administrar utilizando um conjunto de administração de transfusão com filtro para remover quaisquer agregados celulares restantes.

Precauções a tomar para a eliminação do medicamento

Devem ser seguidas diretrizes locais sobre o manuseamento de material derivado de origem humana para medicamentos não utilizados ou resíduos. Todo o material que tenha estado em contacto com Strimvelis (resíduos sólidos e líquidos) deve ser manuseado e eliminado como resíduo potencialmente infeccioso, de acordo com as diretrizes locais sobre o manuseamento de material derivado de seres humanos.

Exposição acidental

Devem ser seguidas diretrizes locais sobre o manuseamento de material derivado de origem humana em caso de exposição acidental, o que pode incluir a lavagem da pele contaminada e a remoção de roupa contaminada. As superfícies e materiais de trabalho que possam potencialmente ter estado em contacto com Strimvelis devem ser descontaminados com desinfetante apropriado.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências de biossegurança locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Itália

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1097/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26 maio 2016
Data da última renovação: 30 abril 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

MM/AAAA

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Strimvelis em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) deve acordar o conteúdo e formato dos materiais educacionais para os pais/cuidadores e para os profissionais de saúde, detalhes de prescrição restrita e formulário de consentimento do produto/acesso controlado, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com as Autoridades Competentes Nacionais.

Strimvelis será administrado num centro de transplantes especializado, e por médicos com experiência anterior no tratamento e gestão de doentes com ADA-SCID e na utilização de produtos de terapia genética *ex vivo* com CD34⁺ autólogas. É necessário um formulário de consentimento do produto preenchido antes de iniciar o tratamento.

Os materiais educacionais devem incluir as seguintes questões de segurança/elementos-chave: autoimunidade, resposta sem sucesso à terapêutica genética e, malignidade devido à oncogénese insercional (por ex: leucemia, mielodisplasia).

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, a seguinte medida:

| Descrição | Data limite |
|---|---|
| <p>PASS não intervencional: Para investigar a segurança e a eficácia a longo prazo da terapia genética com Strimvelis, o TAIM deve conduzir e submeter os resultados de um estudo a longo prazo de acompanhamento não intervencional, prospetivo utilizando dados de um registo de doentes com imunodeficiência combinada grave em adenosina desaminase (ADA-SCID) tratados com Strimvelis. O TAIM irá fazer um acompanhamento do risco de imunogenicidade, mutagénese insercional e oncogénese assim como toxicidade hepática. O TAIM irá rever a ocorrência de angioedema, reações anafiláticas, acontecimentos alérgicos sistémicos e reações adversas cutâneas graves durante o período FU, especialmente nos doentes que não tiveram uma resposta bem-sucedida e que receberam ERT ou SCT. O TAIM irá também avaliar a sobrevivência livre de intervenção.</p> | <p>O TAIM deverá planear para incluir relatórios regulares do progresso do registo no RPS e disponibilizar relatórios de estudos interinos a cada 2 anos até ao final do registo. Os relatórios de registo interinos devem ser submetidos a cada 2 anos. O relatório do estudo clínico final deve ser submetido após o 50.º doente ter tido a visita de acompanhamento de 15 anos; Q4 2037.</p> |

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RECIPIENTE EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Strimvelis 1-10 x 10⁶ de células/ml dispersão para perfusão.

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Fração celular autóloga enriquecida com CD34⁺ que contém células CD34⁺ transduzidas com vetor retroviral que codifica a sequência cADN da ADA humana com uma concentração de 1-10 x 10⁶ de células CD34⁺/ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também cloreto de sódio

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão.

N.º de sacos de perfusão:

Número total de células: x 10⁶

Células CD34⁺/kg: x 10⁶

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização autóloga.

8. PRAZO DE VALIDADE

Exp.: {DD mês AAAA} {hh:mm}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a 15-30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém células humanas geneticamente modificadas.
Devem ser seguidas as diretrizes locais de biossegurança relativas ao manuseamento de medicamentos com material derivado de origem humana não utilizado.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Itália

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1097/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lot:
ID do Doente:
DIN:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SACO DE PERFUSÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Strimvelis 1-10 x 10⁶ de células/ml dispersão para perfusão.
Via intravenosa.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

Exp.: {DD mês AAAA} {hh:mm}

4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lot:
N.º do Saco:
ID do Doente:
DIN:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

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

6. OUTROS

Apenas para utilização autóloga.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente ou para o prestador de cuidados

Strimvelis 1-10 x 10⁶ de células/ml dispersão para perfusão

Fração celular autóloga enriquecida com CD34⁺ que contém células CD34⁺ transduzidas com vetor retroviral que codifica a sequência cADN da ADA humana

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado à sua criança este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico ou enfermeiro da sua criança.
- Se a sua criança tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro da sua criança. Ver secção 4.
- O médico da sua criança irá dar-lhe um Cartão de Alerta do Doente, que contém informações de segurança importantes sobre o tratamento da sua criança com Strimvelis. Leia-o cuidadosamente e siga as instruções nele presentes.
- Leve o Cartão de Alerta do Doente sempre consigo, e mostre-o sempre ao seu médico ou enfermeiro quando a sua criança os vir ou se a sua criança for ao hospital.

O que contém este folheto:

1. O que é Strimvelis e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de ser administrado à sua criança Strimvelis
3. Como é administrado Strimvelis
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Strimvelis
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Strimvelis e para que é utilizado

Strimvelis é um tipo de medicamento chamado **terapia genética**. É feita especialmente para cada doente.

Strimvelis é utilizado em crianças no tratamento de uma doença grave chamada **ADA-SCID** (*imunodeficiência combinada grave de adenosina desaminase*). É utilizado quando a sua criança não pode receber um transplante de medula óssea de um dador familiar, porque a compatibilidade não é suficientemente próxima.

A ADA-SCID ocorre devido a um gene defeituoso nas células sanguíneas do sistema imunitário da sua criança. Como resultado, as células não produzem uma quantidade suficiente de uma enzima chamada *adenosina desaminase* (ADA), e o sistema imunitário da sua criança não funciona corretamente na defesa do corpo contra infeções.

Para fazer Strimvelis, as células estaminais da medula óssea da sua criança são modificadas no laboratório para inserir um gene que produz ADA. Quando estas células estaminais modificadas são reintroduzidas na sua criança, podem dividir-se para produzir diferentes tipos de células sanguíneas, incluindo as células envolvidas no sistema imunitário da sua criança.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado (ou à sua criança) Strimvelis

Strimvelis não é adequado para algumas pessoas

Strimvelis não deve ser administrado à sua criança:

- se tem **alergia** a qualquer um dos componentes deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem ou alguma vez teve um tipo de **cancro** chamado *leucemia* ou *mielodisplasia*
- se o teste ao **VIH ou a algumas outras infeções** deu positivo (o seu médico irá aconselhá-lo relativamente a isto)
- se já foi tratado com **terapia genética**

Advertências e precauções

A informação sobre medicamentos baseados em células, como Strimvelis, deve ser mantida durante 30 anos no hospital. A informação mantida sobre a sua criança será o nome da sua criança e o número de lote de Strimvelis que a sua criança recebeu.

Strimvelis é preparado especialmente a partir das células do próprio doente. Nunca deve ser administrado a outra pessoa.

Inserir um novo gene no ADN pode causar cancro do sangue. Registou-se um caso de cancro do sangue, chamado leucemia num doente vários anos após o tratamento com Strimvelis. Por conseguinte, é importante monitorizar a sua criança para os sintomas de leucemia.

Estes incluem febre, falta de ar, palidez, suores noturnos, cansaço, glândulas linfáticas inchadas, infeções frequentes, tendência para sangrar e/ou contusões facilmente, ou pequenas manchas vermelhas ou púrpuras sob a pele. Se a sua criança desenvolver algum destes sintomas, deve contactar imediatamente o seu médico.

Antes do tratamento com Strimvelis, a sua criança receberá outros medicamentos (ver secções 3 e 4 para mais informações sobre estes medicamentos, incluindo possíveis efeitos indesejáveis).

Se a sua criança tiver anteriormente testado positivo para hepatite C, a sua criança ainda pode ser tratada sob certas condições. O seu médico falará consigo sobre isto, se necessário.

Os cateteres venosos centrais são tubos finos e flexíveis, que são inseridos por um médico numa grande veia para aceder à corrente sanguínea da sua criança. Os riscos destas linhas são infeções e a formação de coágulos sanguíneos. O médico e os enfermeiros monitorizarão a sua criança para detetar quaisquer complicações nos cateteres venosos centrais.

O tratamento com Strimvelis foi mal sucedido em alguns doentes. Estes doentes receberam opções de tratamento alternativas.

Existe um pequeno risco de infeção como resultado do tratamento. Os médicos e enfermeiros da sua criança irão monitorizá-los durante toda a infusão para detetar sinais de infeção e providenciar tratamento, se necessário.

Alguns doentes podem desenvolver autoimunidade, ou seja, desencadear uma resposta imune contra as suas próprias células ou tecidos (ver secção 4). O médico da sua criança falará consigo sobre isto, se necessário.

Após a sua criança ter sido tratada com Strimvelis, não poderá doar sangue, órgãos ou tecidos em nenhum momento no futuro. Tal ocorre porque Strimvelis é um produto de terapia genética.

Quando o tratamento com Strimvelis não puder ser concluído

Em alguns casos, pode não ser possível avançar com o tratamento planeado com Strimvelis, por diferentes razões como por exemplo:

- um problema na altura em que as células da medula óssea da sua criança foram retiradas para a preparação do medicamento

- se não houver células suficientes do tipo correto no tecido retirado do corpo da sua criança para a preparação do medicamento
- se o medicamento não cumprir todos os testes de qualidade um atraso na chegada do medicamento ao hospital onde o tratamento da sua criança ia decorrer.

Antes de receber Strimvelis a sua criança será submetida a quimioterapia a fim de lhe remover a medula óssea existente. Se o Strimvelis não puder ser administrado após a quimioterapia ou se as células estaminais modificadas não se implantarem (enxertarem) no corpo da sua criança, o médico irá dar à sua criança células estaminais de substituição, utilizando a amostra de reserva que foi recolhida e guardada antes do início do tratamento (ver também secção 3 *Como é administrado Strimvelis*).

Pode necessitar de outro tratamento

Strimvelis é submetido a uma variedade de testes antes de ser utilizado. Por ser administrado pouco tempo depois da sua preparação, os resultados finais de alguns desses testes não estarão prontos antes de o medicamento ser administrado. Se os testes mostrarem algo que possa afetar a sua criança), o médico irá tratar a sua criança em conformidade.

Outros medicamentos e Strimvelis

Informe o seu médico se a sua criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou vier a tomar outros medicamentos.

A sua criança não deve receber vacinas chamadas vacinas vivas durante 6 semanas antes de receber o medicamento de condicionamento para se preparar para o tratamento Strimvelis, nem após o tratamento enquanto o sistema imunitário da sua criança estiver a recuperar.

Strimvelis contém sódio

Este medicamento contém 42 a 137 mg de sódio (componente principal do sal de cozinha/mesa) em cada dose. Isto é equivalente a 2 a 7% da ingestão diária máxima recomendada de sódio para um adulto.

3. Como é administrado Strimvelis

Strimvelis é administrado gota-a-gota (*perfusão*) numa veia (*via intravenosa*). Tem de ser administrado num hospital especializado, e por um médico com experiência no tratamento de doentes com ADA-SCID e na utilização deste tipo de medicamento.

Strimvelis só pode ser preparado se o médico conseguir recolher uma quantidade suficiente do tipo correto de células da medula óssea do próprio doente.

Antes de Strimvelis ser preparado, o médico irá realizar testes para se certificar de que a sua criança não têm certas infeções (ver secção 2).

São recolhidas duas amostras

O médico irá recolher duas amostras de células da medula óssea antes do tratamento planeado:

- a **amostra de reserva**, recolhida pelo menos 3 semanas antes do tratamento com Strimvelis. Esta será armazenada, para ser dada como células de substituição se Strimvelis não puder ser administrado ou se não funcionar (ver '*Quando o tratamento com Strimvelis não puder ser concluído*', na secção 2)
- a **amostra de tratamento**, recolhida 4 a 5 dias antes do tratamento com Strimvelis. Esta será usada na preparação de Strimvelis, através da inserção de um novo gene nas células.

Antes e durante o tratamento com Strimvelis

| Quando | O que é feito | Porquê |
|--|---|--|
| Pelo menos 3 semanas antes do tratamento | Recolhida amostra de reserva das células estaminais | para serem guardadas como reserva (<i>ver acima</i>) |

| | | |
|--|---|--|
| Cerca de 4 a 5 dias antes do tratamento | Recolhida amostra de tratamento das células estaminais | para preparar Strimvelis (<i>ver acima</i>) |
| 3 dias e 2 dias antes do tratamento | Será administrado um medicamento chamado bussulfano 4 vezes por dia durante 4 dias (total de 8 doses) | para preparar a medula óssea para o tratamento com Strimvelis, e limpar as células estaminais existentes |
| Cerca de 15 a 30 minutos antes do tratamento | Poderá ser administrado um medicamento anti-histamínico | para fazer com que seja menos provável reagir à perfusão |
| Strimvelis é administrado... | gota-a-gota numa veia. Isto demorará cerca de 20 minutos | |

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis ligados ao Strimvelis são causados por o sistema imune se tornar demasiado ativo e atacar os próprios tecidos do corpo. Alguns efeitos indesejáveis podem também estar relacionados com o bussulfano utilizado para preparar a medula óssea da sua criança para o tratamento; estes estão marcados com um asterisco (*) na lista abaixo.

Muito frequentes: Podem afetar mais de 1 em 10 pessoas:

- nariz com corrimento ou congestionado (*rinite alérgica*)
- pieira, dificuldade em respirar (*asma*)
- pele inflamada com comichão (*dermatite atópica, eczema*)
- aumento da temperatura (*pirexia*)
- glândula tiroideia pouco ativa (*hipotiroidismo*)
- pressão arterial elevada (*hipertensão*)*
- diminuição do número de glóbulos vermelhos ou brancos (*anemia, neutropenia*)*
- aumento das enzimas hepáticas (que indicam stress no fígado)*
- resultados positivos nas análises ao sangue para *anticorpo antinuclear e anticorpos contra músculo liso* (o que pode sugerir uma possível autoimunidade)

Frequentes: Podem afetar até 1 em 10 pessoas.

- manchas vermelhas ou roxas na pele, hemorragia debaixo da pele (*trombocitopenia autoimune*)
- glândula tiroideia inflamada (*tiroidite autoimune*)
- fraqueza e dor nos pés e nas mãos causada por danos nos nervos (*síndrome de Guillain-Barré*)
- fígado inflamado (*hepatite autoimune*)
- número reduzido de células sanguíneas (*anemia hemolítica autoimune, anemia aplástica autoimune*)
- resultados positivos nas análises ao sangue para *anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos* (que pode levar à inflamação e inchaço autoimune dos vasos sanguíneos e possivelmente ao aumento do nível de infeções)
- um tipo de cancro do sangue chamado leucemia

Se tiver alguma questão acerca dos sintomas ou efeitos secundários, ou se algum dos sintomas o preocupar, fale com o médico ou o enfermeiro da sua criança.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do

sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Strimvelis

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade e hora (EXP) impressos no rótulo do recipiente e no rótulo do saco de perfusão.

Conservar a 15-30°C.

Este medicamento contém células humanas geneticamente modificadas. Os medicamentos ou resíduos não utilizados devem ser eliminados em conformidade com as diretrizes locais sobre o manuseamento de material de origem humana. Uma vez que este medicamento será administrado por um médico qualificado, é ele o responsável por deitar fora o produto. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Strimvelis

A substância ativa é uma fração celular autóloga (do próprio doente) enriquecida com CD34⁺ que contém células CD34⁺ transduzidas com vetor retroviral que codifica a sequência cADN da ADA humana. A concentração é de 1-10 x 10⁶ de células CD34⁺/ml.

- O outro componente é o cloreto de sódio (*ver secção 2, Strimvelis contém sódio*).

Qual o aspeto de Strimvelis e conteúdo da embalagem

Strimvelis é uma dispersão de células para perfusão turva a límpida, incolor a cor-de-rosa, que é fornecida em um ou mais sacos de perfusão. Os sacos de perfusão são fornecidos num recipiente fechado.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Itália

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Precauções a tomar no manuseamento ou administração do medicamento

Os profissionais de saúde que manuseiem Strimvelis devem tomar as devidas precauções (usar luvas, vestuário de proteção e proteção ocular) para prevenir a potencial transmissão de doenças infecciosas.

Strimvelis é transportado diretamente para o estabelecimento de saúde onde a perfusão será administrada. O saco de perfusão é colocado dentro de um recipiente exterior fechado. Os sacos devem ser mantidos dentro do recipiente exterior até estarem prontos a utilizar.

Strimvelis destina-se apenas para utilização autóloga. A identidade do doente deve coincidir com a informação única essencial do doente no(s) saco(s) de perfusão e/ou recipiente exterior antes da perfusão.

Agitar cuidadosamente o saco de perfusão para voltar a dispersar quaisquer agregados celulares, administre utilizando um conjunto de administração de transfusão com filtro para remover quaisquer agregados celulares restantes.

Precauções a tomar para a eliminação do medicamento

Devem ser seguidas diretrizes locais sobre o manuseamento de material derivado de origem humana para medicamentos não utilizados ou resíduos. Todo o material que tenha estado em contacto com Strimvelis (resíduos sólidos e líquidos) deve ser manuseado e eliminado como resíduo potencialmente infeccioso, de acordo com as diretrizes locais sobre o manuseamento de material derivado de seres humanos.

Exposição acidental

Devem ser seguidas diretrizes locais sobre o manuseamento de material derivado de origem humana em caso de exposição acidental, o que pode incluir a lavagem da pele contaminada e a remoção de roupa contaminada. As superfícies e materiais de trabalho que possam potencialmente ter estado em contacto com Strimvelis devem ser descontaminados com desinfetante apropriado.