

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Strimvelis 1-10 x 10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Автоложна, обогатена с CD34⁺ клетки фракция, която съдържа CD34⁺ клетки, трансдуцирани с ретровирусен вектор, кодиращ кДНК последователност на човешката аденозин дезаминаза от човешки хематопоеични стволови/прогениторни (CD34⁺) клетки.

2.2 Качествен и количествен състав

Лекарственият продукт е опакован в един или повече инфузионни сакове. Всеки инфузионен сак със Strimvelis за конкретния пациент съдържа автоложна, обогатена с CD34⁺ клетки фракция, която съдържа CD34⁺ клетки, трансдуцирани с ретровирусен вектор, кодиращ човешката ADA кДНК последователност.

Количествената информация за CD34⁺ клетки/kg и общия брой клетки в продукта е представена в данните върху опаковката за всяка партида. Концентрацията е 1-10 x 10⁶ CD34⁺ клетки/ml.

Помощно вещество с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 0,15 mmol натрий на ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионна дисперсия

Мътна до бистра, безцветна до розова дисперсия от клетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Strimvelis е показан за лечение на пациенти с тежък комбиниран имунодефицит, дължащ се на дефицит на аденозин дезаминаза (ADA-SCID), за които няма подходящ роднина донор на стволови клетки със съвместимост по отношение на човешките левкоцитни антигени (HLA) (вж. точки 4.2 и 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Strimvelis трябва да се прилага в специализиран център за трансплантации от лекар с предишен опит в лечението и контрола на пациенти с ADA-SCID и употребата на автоложни продукти, съдържащи CD34⁺, за генна терапия *ex vivo*. Той трябва да се прилага само след консултация с

пациента и/или семейството. От пациентите се очаква да се включат в регистър след завършване на лечението и ще бъдат проследявани дългосрочно.

Strimvelis е предназначен само за автоложна употреба (вж. точка 4.4).

Необходим е резервен запас от стволови CD34⁺ клетки, съдържащ най-малко 1 x 10⁶ CD34⁺ клетки/kg. Той трябва да се събере от пациента най-малко 3 седмици преди лечение със Strimvelis. Резервният запас от стволови клетки се събира, за да се използва като животоспасяващо лечение, в случай на неуспех при производството на продукта, при неуспех на трансплантацията или при продължителна костномозъчна аплазия след лечение.

Пациентът трябва да е способен да стане донор на достатъчно CD34⁺ клетки, за да се осигури минимум от 4 x 10⁶ пречистени CD34⁺ клетки/kg, необходими за производството на Strimvelis.

Преди прилагане на инфузията трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съответства на основната уникална информация за пациента върху инфузионния(ите) сак(ове) и/или контейнера на лекарствения продукт (вж. точки 4.4 и 6.6).

Кондициониране преди лечение

Препоръчва се интравенозно приложение на 0,5 mg/kg бусулфан на всеки 6 часа в продължение на два последователни дни, като се започне три дни преди приложението на Strimvelis. Общата доза бусулфан е 4 mg/kg, разделена на 8 дози по 0,5 mg/kg. Плазмените нива на бусулфан трябва да се измерят след първата доза във всеки от дните чрез серийни кръвни проби с използване на подходящ метод. Ако AUC на бусулфан надвишава 4 000 нанограма/ml*h (974 µmol/l*минута), дозата трябва съответно да се намали въз основа на AUC.

Премедикация

Препоръчва се интравенозно приложение на антихистамин 15-30 минути преди инфузията на Strimvelis.

Дозировка

Препоръчителната доза Strimvelis е в диапазон между 2 и 20 x 10⁶ CD34⁺ клетки/kg.

Ако продуктът съдържа по-малко от 2 x 10⁶ CD34⁺ клетки/kg, лекуващият лекар трябва да реши дали приложението да продължи, въз основа на индивидуална оценка на съотношението полза/риск. Неуспех на лечението е наблюдаван при пациент, лекуван в клиничните изпитвания с < 2 x 10⁶ CD34⁺ клетки/kg.

Strimvelis трябва да се приложи само веднъж.

Специални популации

Старческа възраст

Този лекарствен продукт не е предназначен за употреба при пациенти на възраст > 65 години и не е проучван в тази възрастова група.

Бъбречно увреждане

Този лекарствен продукт не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане. Не се очаква да е необходимо коригиране на дозата.

Чернодробно увреждане

Този лекарствен продукт не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Не се очаква да е необходимо коригиране на дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Strimvelis при деца на възраст под шест месеца или над 6 години и 7 месеца не са установени (вж. точка 4.4). Липсват данни.

Начин на приложение

Strimvelis е предназначен само за интравенозна инфузия.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди работа със или приложение на продукта
Медицинските специалисти трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици и очила), за да избегнат потенциално предаване на инфекциозни заболявания, докато работят с продукта.

За указания относно кондиционирането, случайната експозиция и изхвърлянето на Strimvelis вижте точка 6.6.

Трябва да се използва трансфузионна система с филтър. Трябва да се използват само филтри, предназначени за употреба с трансфузионни системи, за да се предотврати неволно отстраняване на клетки от продукта.

Скоростта на инфузия не трябва да надвишава 5 ml/kg/h. Продължителността на приложение е приблизително 20 минути (вж. точка 6.6). След приложение трябва да се използва спринцовка от 50 ml, напълнена с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за промиване на сака.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към продукта или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Анамнеза за левкемия или миелодисплазия към момента или в миналото.

Положително изследване за човешки имунодефицитен вирус (HIV) или наличие на всеки друг трансмисивен инфекциозен агент, посочен в актуалната Директива на ЕС относно тъканите и клетките, преди събиране на клетките от костния мозък.

Анамнеза за предходна генна терапия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Трябва да се прилагат изискванията за проследимост на лекарствени продукти за модерна терапия на основата на клетки. За да се гарантира проследимостта, името на продукта, партидният номер и името на лекувания пациент трябва да се съхраняват за срок от 30 години.

Автоложна употреба

Strimvelis е предназначен единствено за автоложна употреба и никога не трябва да се прилага на пациент, различен от първоначалния донор на CD34⁺ клетките.

Риск от инсерционна онкогенеза

Съобщава се за един случай на лимфоидна Т-клетъчна левкемия при дете с ADA-SCID 4,7 години след лечението със Strimvelis (вж. точка 4.8).

Препоръчва се пациентите да бъдат проследявани дългосрочно, с визити поне веднъж годишно през първите единадесет години и след това на 13-та и 15-та година след лечение със Strimvelis, които да включват пълна кръвна картина с диференциално броене, биохимични показатели и тиреостимулиращ хормон.

Общо

Дългосрочните ефекти и продължителността на повлияването на ADA-SCID от Strimvelis не са оценявани систематично за период, по-дълъг от 8 години след лечението (вж. точка 5.1).

Неимунологичните прояви на ADA-SCID може да не се повлияват от Strimvelis.

Съобщавани са случаи на кожни папиломи, отклонения в електрофорезата на серумните протеини и по един случай на липофибром, белодробен тумор и понижен Т-клетъчен V бета репертоар. Не са установени доказателства за причинно-следствена връзка с продукта.

В някои случаи може да не е възможно на пациента да се приложи Strimvelis поради затруднения при производството. След уведомление може да се наложи лекуващият лекар да промени програмата за лечение на пациента по съответния начин (т.е. прекратяване на кондиционирането с бусулфан и/или приложение на лечение с резервния запас от стволови клетки, ако е подходящо).

Трябва да се вземат предвид предупрежденията и предпазните мерки за миелоаблативните кондициониращи лекарствени продукти.

Имунна реактивация

По време на клиничните изпитвания броят на Т-лимфоцитите (CD3+) и NK (CD56+) клетките се подобрява след лечението. Медианата на стойностите 3 години след генната терапия е под нормалния диапазон. Препоръчва се продължително наблюдение.

Усложнения, свързани с централен венозен катетър (CVC), включително инфекции и тромбози
Съобщавани са нежелани събития, свързани с употребата на централни венозни катетри (CVCs) (напр. тежки CVC инфекции и тромбоза в катетъра). Пациентите трябва да се проследяват внимателно за възможни събития, свързани с катетъра.

Свръхчувствителност и реакции, свързани с инфузията

Този лекарствен продукт трябва да се прилага внимателно при пациенти със свръхчувствителност към аминогликозиди или говежди серумен албумин.

Неуспех на присадката

Има случаи, в които лечението със Strimvelis е било неуспешно. При някои пациенти се е наложило подновяване на дългосрочната ензимозаместителна терапия и/или е трябвало да бъдат подложени на трансплантация на стволови клетки (вж. точка 5.1).

Пациентите трябва да се проследяват внимателно за появата на тежки и опортюнистични инфекции, показателите на имунна реактивация и необходимостта от заместващо лечение с интравенозен имуноглобулин (IVIG); в случай на липса на отговор, се препоръчва въвеждането на други видове лечение на ADA-SCID под наблюдението на лекар.

Предаване на инфекциозен агент

Съществува малък риск от предаване на инфекциозни агенти. Поради това медицинските специалисти, които прилагат Strimvelis, трябва да следят пациентите за признаци и симптоми на инфекции след лечението и при нужда да прилагат подходящо лечение.

Автоимунитет и имуногенност

Пациенти с ADA-SCID могат да развият автоимунитет. В клинични изпитвания 67% (12 of 18) от лекуваните пациенти имат или автоимунни антитела, или други проявления (напр. автоимунна тромбоцитопения, автоимунна апластична анемия, автоимумен хепатит и синдром на Guillain-Barré) (вж. точка 4.8). Препоръчва се редовно проследяване за клиничен автоимунитет.

Не е провеждано изследване за имуногенност със Strimvelis.

Лечение на пациенти под 6-месечна възраст и над 6 години и 7 месеца

Лечението трябва да се прилага внимателно при пациенти, по-малки от 6 месеца и по-големи от 6 години и 7 месеца, тъй като липсват данни от клинични изпитвания при тези възрастови диапазони. Обикновено способността на по-големите пациенти да станат донори на голям брой CD34⁺ клетки е по-малка, което може да означава, че по-големите пациенти не могат да бъдат лекувани. Успешното образуване на Т-клетки след лечението е възможно също така да бъде повлияно от остатъчна функция на тимуса, който може да се увреди при по-големи деца. Употребата на този лекарствен продукт при по-големи от проучените преди това пациенти трябва да се обмисли внимателно и да се остави само за случаи, в които са изчерпани всички други подходящи възможности за лечение.

Серологично изследване

Всички пациенти трябва да бъдат изследвани за HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV и микоплазма преди събирането на костен мозък, за да се гарантира приемане на клетъчния изходен материал за производството на Strimvelis.

Пациенти, които преди са имали положително изследване за хепатит С, могат да бъдат лекувани със Strimvelis, при условие, че се демонстрира липса на продължаваща инфекция, като се използва тест за нуклеинова киселина с граница на количествено определяне ≤ 15 международни единици/ml. Изискват се отрицателни резултати от теста поне при 3 последователни изследвания за период от най-малко 4 седмици, след завършване на лечението за хепатит С, като последният тест се провежда не повече от 3 дни преди събиране на клетките.

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

Пациентите, лекувани със Strimvelis, за в бъдеще не трябва да даряват кръв, органи, тъкани и клетки за трансплантация. Тази информация е включена в Сигналната карта за пациента.

След приложението на Strimvelis

Резултатите от втория етап на качествения контрол ще са налични само след инфузията на продукта. Ако след инфузия на Strimvelis се установят клинично значими проблеми, свързани с качеството, като например резултати, които не отговарят на спецификацията, лекуващият лекар ще бъде уведомен. Лекуващият лекар трябва да проследява и/или да лекува пациента, както е подходящо.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 42 до 137 mg натрий на доза, които са еквивалентни на 2 до 7% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Не се очаква Strimvelis да взаимодейства с ензими от семейството на чернодробния цитохром P-450 или с лекарствени транспортери.

Живи ваксини

Не е проучена безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини след лечение със Strimvelis. Не се препоръчва ваксинация с живи вирусни ваксини 6 седмици преди началото на не-миелоаблативното кондициониране и до хематологичното и имунологично възстановяване след лечение със Strimvelis.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Тъй като Strimvelis не е предназначен за приложение при възрастни, липсват данни за приложение по време на бременност и кърмене при хора и репродуктивни проучвания при животни.

По отношение на фертилитета, вижте КХП на кондициониращия лекарствен продукт. Нужно е да се отбележи, че лекуващият лекар трябва да информира родителите/болногледачите на

пациента за възможности за криосъхранение на сперматогониални стволови клетки или овариална тъкан.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Strimvelis няма или има пренебрежимо дългосрочно въздействие върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на Strimvelis е оценена при 33 участници, т.е при 22 пациенти, лекувани в програмата за клинично разработване, и 11 пациенти в постмаркетингови условия, като медианата на продължителността на проследяване е 12 години за пациентите, лекувани в клинични изпитвания и 1,5 години за пациентите, лекувани след пускането на продукта на пазара.

Предвид малката популация пациенти и малкия размер на кохортите, нежеланите реакции в таблицата по-долу може да не дават пълна представа относно характера и честотата на тези събития. Сериозните нежелани реакции включват Т-клетъчна остра левкемия и автоимунитет (напр. автоимунна хемолитична анемия, автоимунна апластична анемия, автоимунен хепатит, автоимунна тромбоцитопения и синдром на Guillain-Barré). Най-често съобщаваната нежелана реакция е била пирексия.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите реакции са изброени по-долу по класификацията на MedDRA по системно-органи класове и по честота. Използваните категории по честота са: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на сериозността.

Системо-органен клас	Много чести	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия ^a неутропения ^a	Автоимунна хемолитична анемия, автоимунна апластична анемия, автоимунна тромбоцитопения
Нарушения на ендокринната система	Хипотиреоидизъм	Автоимунен тиреоидит
Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени		Т-клетъчна остра левкемия
Нарушения на нервната система		Синдром на Guillain-Barré
Съдови нарушения	Хипертония ^a	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Астма, алергичен ринит	
Хепатобилиарни нарушения		Автоимунен хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Атопичен дерматит, екзема	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	
Изследвания	Повишени чернодробни ензими ^a , положителни резултати за антинуклеарни антитела (ANA), положителни резултати за гладкомускулни антитела	Положителни резултати за антинеутрофилини цитоплазмени антитела,

^aНежелани реакции, считани за потенциално свързани с кондиционирането с бусулфан

Описание на избрани нежелани реакции

Лимфоидна Т-клетъчна левкемия поради инсерционна онкогенеза

От 33 пациенти с ADA-SCID, лекувани със Strimvelis, се съобщава за един случай на лимфоидна Т-клетъчна левкемия при едно дете (честота: 3%). Това събитие е настъпило 4,7 години след лечение със Strimvelis. Анализът на инсерционните места на ретровируса (RIS) показва единичен доминантен клон, локализиран приблизително 40 kb преди гена LMO2, известен онкоген, с честота $\geq 98\%$.

Имунна реактивация

Всички установени нежелани реакции в таблицата (освен тези, потенциално свързани с бусулфан) се считат за свързани с имунна реактивация поради техния характер и време на възникване. Тези автоимунни нежелани реакции са съобщавани за участници след генна терапия. По-голямата част са съобщавани по време на 3-месечния до 3-годишен период на проследяване и отзвучават, с изключение на хипотиреоидизъм и положителни изследвания за ANA. В допълнение, свързаните с алергии нежелани реакции в таблицата, са съобщавани в повечето случаи по време на 3-месечния до 3-годишен период на проследяване.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не са налични данни от клинични проучвания относно предозиране със Strimvelis.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, други имуностимулатори, АТС код: L03AX.

Механизъм на действие

След инфузия CD34⁺ клетките се инкорпорират в костния мозък, където репопулират хематопоеичната система с дял клетки, които експресират фармакологично активни нива на ензима ADA.

След успешно присаждане при пациента, се очаква ефектите от продукта да са доживотни.

Фармакодинамични ефекти

Медианата на процентите генетично модифицирани клетки в периферната кръв една година и 3 години след лечение, при пациенти включени в основното проучване, е съответно 28% (диапазон 6% – 92%) и 30% (диапазон 8% – 101%) CD19⁺ клетки и 73% (диапазон 20% – 100%) и 67% (диапазон 39% – 82%) CD3⁺ клетки. Медианата на процентите на генетично модифицирани клетки в периферната кръв след 8 години - при пациенти включени в дългосрочното проследяване - е 97% (диапазон 1%-101%) CD19⁺ клетки и 101% (диапазон 1%-101%) CD3⁺ клетки.

Наличието на трансген води до повишена експресия на ADA. Една година след лечение медианата на ADA активността (аденозин дезаминаза от моноклеарни клетки) в лимфоцити от периферна кръв е 181,2 (диапазон 42,1-1678,2) nmol/h/mg протеин, в сравнение с медиана (диапазон) на изходно ниво от 80,6 (30,5 – 92,3) nmol/h/mg протеин. ADA активността остава повишена през цялата продължителност на 8-годишното проследяване.

Клинична ефикасност и безопасност

Общо 18 пациенти с ADA-SCID са лекувани със Strimvelis като част от едно отворено, основно изпитване (AD1115611; N=12), две ранни, отворени, пилотни проучвания (AD1117054/AD1117056; N=3) и една програма с милосърдна цел (AD1117064; N=3).

Проучванията оценяват употребата на Strimvelis с диапазон от $0,9 \times 10^6$ – $18,2 \times 10^6$ CD34⁺ клетки/kg. Всички пациенти са подложени на кондициониране с бусульфан преди генна терапия, като на повечето е приложена интравенозно обща доза от 4 mg/kg в продължение на 2 последователни дни преди инфузия на CD34⁺. Четирима участници са подложени по-рано на неуспешна трансплантация на стволови клетки от хаплоидентичен донор и на 15 от 18 участници е прилагана предходна ензимна заместителна терапия с полиетиленгликол-модифицирана говежда аденозин дезаминаза (PEG-ADA). При пациентите, на които по-рано е прилагана PEG-ADA, това лечение се спира 10 до 22 дни преди терапията със Strimvelis. Медианата на възрастта в програмата е 1,7 години (диапазон от 0,5 до 6,1 години) и 61% са от мъжки пол. Осемдесет и три процента са от бялата раса (56% от кавказки/европейски произход и 28% от арабски/северноафрикански произход), 11% са афроамериканци/африканци и 6% са азиатци.

Пациенти, лекувани в основното проучване

Ефикасността на Strimvelis е оценена в 3-годишно, отворено, проспективно проучване при деца, които нямат брат или сестра донор на стволови клетки със съвместимост по отношение на HLA, и които нямат достатъчен отговор към PEG-ADA, нямат поносимост или достъп до него.

Резултатите след 3 години за пациентите, лекувани в основното проучване, са представени в Таблица 1. Лечението със Strimvelis води до 100% степен на преживяемост 3 години след терапията, понижаване на честотата на тежки инфекции и повишаване на Т-лимфоцитите (CD3+), като при всички участници нивата на венозен еритроцитен дезоксиаденозинов нуклеотид (RBC dAXP) след изходно ниво са под патологичните нива (>100 nmol/ml).

Таблица 1. Резултати след 3 години за ITT популацията в основното проучване*

Крайна точка	Изходно ниво/Преди лечение ^a	Година 3/3 години след лечение ^b
Преживяемост n %	Неприложимо	12 100%
Тежки инфекции n Честота на тежките инфекции за човекогодина наблюдение (95 % доверителен интервал)	12 1,01 (0,68-1,46)	12 0,38 ^b (0,21-0,64)
Т-лимфоцити (x10 ⁶ /l) n медиана (диапазон)	11 88,0 (19-2 718)	11 828,0 (309-2 458)
% участници с венозен RBC dAXP <100 nmol/ml след Strimvelis ^c n %	Неприложимо ^d	11 100%

* Включително данните от един пациент, взети след интервенция с PEG-ADA (≥3 месеца лечение) или трансплантация на хематопоеични стволови клетки

^a Въз основа на целия период преди лечението за тежки инфекции (събрани ретроспективно) и на данните, събрани при визитата на изходно ниво за Т-лимфоцитите. Пациент 10 няма стойност за Т-лимфоцити на изходно ниво.

^b Въз основа на 3-годишния период след лечението за преживяемост и тежки инфекции и на данните, събрани при визитата в година 3 за Т-лимфоцити и dAXP. Пациент 8 се оттегля от проучването преди визитата в година 3 и няма данни за Т-лимфоцити и dAXP.

^c Тежки инфекции са тези, които изискват хоспитализация или удължават хоспитализацията. 3-месечният период на хоспитализация, непосредствено след генната терапия, е изключен от изчислението.

^d dAXP=dAMP+dADP+dATP. Резултатите за dAXP са въз основа на анализ на повлияване на процента пациенти след генна терапия, които отговарят на определението за адекватна метаболитна детоксикация, и по тази причина стойност на изходно ниво е неприложима.

^e На изходно ниво 9 от 11 (82%) пациенти са имали dAXP <100 nmol/ml. Всички тези пациенти преди това са приемали PEG-ADA.

Функция на Т-клетките: При пациентите, лекувани в основното проучване, е демонстрирана пролиферация на Т-клетки в отговор на стимулация с анти-CD3 антитела (медиана 62 629 cpm, диапазон 4 531 до 252 173) и фитохемаглутинин (медиана 140 642 cpm, диапазон 11 119 до 505 607) 1 година след генна терапия и тези отговори се запазват до Година 3. Резултатите, които показват, че TREC (T cell receptor excision circles (циркулярни ексцизионни продукти на

Т-клетъчният рецептор) в лимфоцити от периферна кръв са се увеличили над стойността на изходно ниво (медиана 141, диапазон 56 до 1 542 копия/100ng ДНК) в Година 1 и са се запазили до Година 3 след лечение, както и че при всички участници има доказателства за поликлонални V-бета вериги в една или повече времеви точки след генната терапия, дават допълнителни подкрепящи доказателства за функционално развитие на Т-клетки.

Функция на В-клетките: На всички 12 участници, лекувани в основното проучване, е прилагана IVIG терапия по време на скрининга, като 7 участници (58%) прекратяват употребата на IVIG по време на години 0-3 от проследяването след генната терапия.

Дългосрочно проследяване

За всички 12 участници, лекувани в основното проучване, както и за 18-те участници в интегрирания анализ, е наблюдавана 100% степен на преживяемост, с медиана на продължителността на проследяване приблизително 12 години. При тази популация в основното проучване преживяемостта без интервенции (дефинирана като преживяемост без необходимост за дългосрочно (≥ 3 месеца) повторно започване на приложение на PEG-ADA или трансплантация на стволови клетки) е 92% (11/12 участници) (82% (14/17 участници) за интегрираната популация). За един участник, лекуван в пилотно проучване, няма данни за повторно започване на приложение на PEG-ADA, поради което е изключен от преживяемостта без интервенции в интегрираната популация. Дългосрочно PEG-ADA лечение (повече от 3 месеца непрекъсната продължителност) е използвано при трима участници; двама от тези участници впоследствие претърпяват трансплантация на стволови клетки от подходящ брат или сестра донор и един участник остава на хронично PEG-ADA лечение. При друг участник е било необходимо временно приложение на PEG-ADA поради автоимунно събитие (вж. точка 4.4).

При пациентите, лекувани в основното проучване и дългосрочното проследяване (long-term follow-up (LTFU)), честотата на тежки инфекции намалява през целия период на проследяване (Таблица 2).

Таблица 2. Кумулативна честота на тежки инфекции за човекогодина експозиция (комбинирана ITT популация в основното проучване и дългосрочното проследяване (LTFU))*

	Преди лечение	След лечение							
Времеви период	n/a	3 месеца – 1 година	До 2 години	До 3 години	До 4 години	До 5 години	До 6 години	До 7 години	До 8 години
Брой участници	17	17	17	17	16	15	15	15	15
Брой тежки инфекции	40	11	18	18	20	20	21	21	21
Честота на тежки инфекции за човекогодина	1,08	0,73	0,56	0,35	0,30	0,24	0,22	0,19	0,17

* С изключение на данните от един пациент от основното проучване 1, който не е проследен до 13 години след генната терапия. n/a – неприложимо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Strimvelis представлява автоложна клетъчна терапия. Естеството на Strimvelis е такова, че конвенционалните проучвания на фармакокинетиката, абсорбцията, разпределението, метаболизма и елиминирането не са неприложими.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания относно репродукцията и развитието.

Проведено е 4-месечно проучване на биоразпределението при мишки. CD34⁺ клетки, извлечени от кръв от пъпната връв на здрави хора, трансдуцирани с вектора, използван за производството на Strimvelis, са приложени интравенозно на мишки, подложени на кондициониране с бусулфан. По-голямата част от мишките показват реконституция на хематопоеичната система до края на проучването. Ниски нива на човешки клетки и векторни последователности са открити също в нехематопоеични органи, което съответства на наличието на кръв, съдържаща трансдуцирани човешки клетки. Няма нежелани реакции, свързани с преживяемостта, хематологичните параметри или хистопатологията на главните органи, с изключение на намаляване на телесното тегло и атрофия на тестисите и яйчниците, дължащо се на приложението на бусулфан.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност, тъй като липсва подходящ животински модел, за да се оцени туморогенният потенциал на Strimvelis, поради невъзможност да се постигне дългосрочно присаждане на трансдуцирани клетки при мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

24 часа

След изваждане от хладилни условия – максимум 90 минути (15°C – 25°C).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилни условия (2°C – 8°C), докато пациентът е готов за лечение.

Да не се съхранява в хладилни условия (2°C – 8°C) след пренасяне на стайна температура (15°C – 25°C).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Инфузионен сак от етилен-винилов ацетат (EVA) от 50 ml с интерконектор тип „luer spike”, запечатан с капачка тип „luer lock”, опакован във външен контейнер за многократна употреба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки, които трябва да се вземат по време на работа със или приложение на продукта

Медицинските специалисти трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици и очила), за да избегнат потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Strimvelis се транспортира директно в болничното заведение, където ще бъде приложена инфузията. Инфузионният(ите) сак(ове) е(са) поставен(и) в затворен външен контейнер. Инфузионните сакове трябва да се съхраняват във външния контейнер до готовност за употреба.

Strimvelis е предназначен само за автоложна употреба. Преди прилагане на инфузията трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съответства на основната уникална информация за пациента върху първичната опаковка и/или външния контейнер.

След внимателно изваждане от металната касета инфузионният сак в запечатания външен сак се затопля при стайна температура (15°C – 25°C) в ламинарен бокс за най-малко 7 минути. Внимателно разклатете инфузионния сак, за да диспергирате повторно клетъчните агрегати, приложете, като използвате трансфузионна система с филтър, за да отстраните останалите клетъчни агрегати.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат по време на изхвърляне на лекарствения продукт

За неизползвания лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход. С всички материали, които са били в контакт със Strimvelis (твърди и течни отпадъци), трябва да се работи и да бъдат изхвърляни като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материали от човешки произход.

Случайна експозиция

Трябва да се избягва случайна експозиция на Strimvelis. При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход, които може да включват измиване на контаминираната кожа и събличане на контаминирания дрехи. Работните повърхности и материали, които потенциално са били в контакт със Strimvelis, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Италия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1097/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 май 2016 г.
Дата на последно подновяване: 30 април 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ММ /ГГГГ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителна мярка за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Strimvelis във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПУР) трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителните материали за родители/болногледачи и медицински специалисти, детайлите относно ограниченото лекарско предписание и формуляр за съгласие с контролиран достъп/продукт, включително средствата за комуникация и начините на дистрибуция, както и всички други аспекти на програмата.

Strimvelis ще се прилага в специализиран център за трансплантации, и от лекари с предишен опит в лечението и контрола на пациенти с ADA-SCID и употреба на автоложни продукти, съдържащи CD34⁺, за генна терапия *ex vivo*. Преди започване на лечение е необходим попълнен формуляр за съгласие за продукта.

Обучителните материали трябва да съдържат следните въпроси/ключови елементи относно безопасността: автоимунност, неуспешен отговор на генната терапия, и злокачествено заболяване, дължащо се на инсерционна онкогенеза (например левкемия, миелодисплазия).

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПУР трябва да изпълни следната мярка:

Описание	Срок
Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): За да изследва дългосрочната безопасност и ефикасност на генната терапия със Strimvelis, ПУР трябва да проведе и да подаде резултатите от дългосрочно проспективно неинтервенционално проучване за проследяване, използвайки данните от регистър на пациенти с тежък комбиниран имунодефицит, дължащ се на дефицит на аденозин дезаминаза (ADA-SCID), лекувани със Strimvelis. ПУР ще проследява риска за имуногенност, инсерционна мутагенеза и онкогенеза, както и за чернодробна токсичност. ПУР ще прави преглед на събитията на ангиоедем, анафилактични реакции, системни алергични събития и тежки кожни алергични реакции по време на периода на проследяване, особено при тези пациенти, които не са имали успешно повлияване и които са получили ERT или SCT. ПУР ще оцени също преживяемостта без интервенции.	ПУР ще планира включването на редовни доклади за прогреса на регистъра в периодичните актуализирани доклади за безопасност и ще предоставя междинни доклади от проучването на всеки 2 години, докато завърши регистъра. Междинните доклади от регистъра ще се подават на всеки 2 години. Крайният доклад от клиничното проучване трябва да се подаде след визитата на 15-тата година от проследяването на 50-тия пациент; 2-то тримесечие на 2046 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШЕН КОНТЕЙНЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Strimvelis 1-10 x 10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Автоложна, обогатена с CD34⁺ клетки фракция, която съдържа CD34⁺ клетки, трансдуцирани с ретровирусен вектор, кодиращ човешката ADA кДНК последователност, с концентрация 1-10 x 10⁶ CD34⁺ клетки/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също натриев хлорид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия

Брой инфузионни сакове:

Общ брой клетки: x 10⁶

CD34⁺ клетки/kg: x 10⁶

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За интравенозно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ДД МММ ГГ} {чч:мм}

Срок на годност след изваждане от хладилни условия: 90 минути при стайна температура (15°C – 25°C)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира в хладилни условия (2°C – 8°C)
Инфузионният сак да се съхранява в металната касета до готовност за приложение. След пренасяне на стайна температура (15°C – 25°C) да не се охлажда повторно (2°C – 8°C).

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа генетично модифицирани човешки клетки. За неизползвания лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1097/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партиден №
Идентификационен номер на пациента:
Идентификационен номер на донора:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ИНФУЗИОНЕН САК

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Strimvelis 1-10 x 10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия
За интравенозно приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: {ДД МММ ГГ} {чч:мм}

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партиден №
Инфузионен сак №:
Идентификационен номер на пациента:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Общ брой клетки: x 10⁶
CD34⁺ клетки/kg: x 10⁶

6. ДРУГО

Само за автоложна употреба.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента или болногледача

Strimvelis 1-10 x 10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия

Автоложна, обогатена с CD34⁺ клетки фракция, която съдържа CD34⁺ клетки, трансдуцирани с ретровирусен вектор, кодиращ човешката ADA кДНК последователност

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която може да е получило Вашето дете. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство за Вашето дете, тъй като тя съдържа важна за Вашето дете информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря или медицинската сестра на Вашето дете.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете лекаря или медицинската сестра на Вашето дете. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Лекарят на Вашето дете ще Ви даде Сигнална карта за пациента, която съдържа важна информация за безопасност, свързана с лечението на Вашето дете със Strimvelis. Прочетете я внимателно и следвайте инструкциите в нея.
- Носете с Вас Сигналната карта за пациента през цялото време и винаги я показвайте на лекаря или медицинската сестра, когато детето Ви ги посещава или ако Вашето дете отиде в болница.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Strimvelis и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Strimvelis да бъде приложен на Вашето дете
3. Как се прилага Strimvelis
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Strimvelis
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Strimvelis и за какво се използва

Strimvelis е вид лекарство за **генна терапия**. То се произвежда конкретно за всеки пациент.

Strimvelis се използва при деца за лечение на сериозно заболяване, наречено **ADA-SCID** (*тежък комбиниран имунодефицит на аденозин дезаминаза*). Той се използва, когато Вашето дете не може да получи костен мозък за трансплантация от донор от семейството, тъй като съвместимостта не е достатъчно близка.

ADA-SCID възниква поради увреден ген в кръвните клетки на имунната система на детето Ви. В резултат, клетките не могат да произведат достатъчно от един ензим, наречен *аденозин дезаминаза* (ADA) и имунната система на Вашето дете не функционира правилно, за да защити организма от инфекции.

За да се произведе Strimvelis, стволови клетки от костния мозък на Вашето дете се модифицират в лаборатория, за да се въведе ген, който произвежда ADA. Когато тези модифицирани стволови клетки се приложат обратно на Вашето дете, те могат да се делят, за

да произвеждат различни видове кръвни клетки, включително клетки, участващи в имунната система на детето Ви.

2. Какво трябва да знаете, преди Strimvelis да бъде приложен на Вас (или на Вашето дете)

Strimvelis не е подходящ за някои хора

Strimvelis не трябва да се прилага, ако Вашето дете:

- е **алергично** към някоя от съставките на това лекарство (изброени в точка 6)
- има или е имало вид **рак**, наречен *левкемия* или *миелодисплазия*
- има положителни резултати от изследване за **ХИВ** или **някои други инфекции** (Вашият лекар ще Ви консултира относно това)
- вече е било лекувано с **генна терапия**

Предупреждения и предпазни мерки

Информацията за лекарствени продукти на основата на клетки като Strimvelis, трябва да се съхранява в болницата в продължение на 30 години. Информацията, която се съхранява за детето Ви ще съдържа името на Вашето дете и партидния номер на Strimvelis, който е получило детето Ви.

Strimvelis се произвежда само от собствените клетки на пациента. Не трябва никога да се прилага на друг човек.

Въвеждането на нов ген в ДНК може да причини рак на кръвта. Има случай на рак на кръвта, наречен левкемия, при един пациент няколко години след лечението със Strimvelis. Ето защо е важно да проследявате Вашето дете за симптоми на левкемия. Те включват треска, задух, бледност, нощни изпотявания, умора, подути лимфни жлези, чести инфекции, склонност към кръвене и/или лесно получаване на синини или малки червени или морави петънца под кожата. Ако детето Ви развие някой от тези симптоми, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Преди лечението със Strimvelis на Вашето дете ще бъдат давани други лекарства (вижте точки 3 и 4 за по-подробна информация за тези лекарства, включително възможни нежелани реакции).

Ако детето Ви преди е имало положителен тест за хепатит С, все пак то ще може да бъде лекувано при определени условия. Вашият лекар ще обсъди това с Вас, ако е необходимо.

Централните венозни катетри са тънки, гъвкави тръбички, които се вкарват от лекар в голяма вена за достъп до кръвотока на Вашето дете. Рисковете при тези катетри са от инфекции и образуването на кръвни съсиреци. Лекарят и сестрите ще наблюдават детето Ви за усложнения, свързани с централния венозен катетър.

Лечението със Strimvelis при някои пациенти е било неуспешно. Тези пациенти получават възможности за алтернативно лечение.

Съществува малък риск от инфекция в резултат на лечението. Лекарят и медицинската сестра на Вашето дете ще го проследяват по време на цялата инфузия за признаци на инфекция и ще предоставят лечение, ако е необходимо.

Някои пациенти могат да развият автоимунитет, т.е. да отключат имунен отговор срещу свои собствени клетки или тъкани (вижте точка 4). Лекарят на детето Ви ще обсъди това с Вас, ако е необходимо.

След лечението, за в бъдеще Вашето дете не трябва да дарява кръв, органи, тъкани или клетки. Това е така, защото Strimvelis е продукт за генна терапия.

Когато лечението със Strimvelis не може да бъде завършено

В някои случаи може да не е възможно да се продължи с планираното лечение със Strimvelis по различни причини, например:

- проблем при вземане на клетките от костния мозък на Вашето дете за производство на лекарството
- недостатъчно от точния тип клетки в тъканта, взета от тялото на Вашето дете за производство на лекарството
- лекарството не отговаря на всички изследвания за качество
- забавяне при доставката на лекарството в клиниката, където се лекува Вашето дете.

Преди да получи Strimvelis, на Вашето дете ще бъде проведена химиотерапия с цел отстраняване на неговия/нейния съществуващ костен мозък. Ако Strimvelis не може да се приложи след химиотерапията или ако модифицираните стволови клетки не се присадят в тялото на детето Ви, лекарят ще приложи на Вашето дете заместващи стволови клетки, като използва резервната проба, която е събрана и съхранена преди започване на лечението (вижте също и точка 3, *Как се прилага Strimvelis*).

Може да имате нужда от друго лечение

Strimvelis се подлага на поредица от изследвания, преди да се използва. Тъй като се прилага скоро след производството, крайните резултати от някои от тези изследвания няма да са готови преди прилагането на лекарството. Ако изследванията покажат нещо, което може да се отрази неблагоприятно на Вашето дете, лекарят ще лекува детето Ви по подходящ начин.

Други лекарства и Strimvelis

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако детето Ви приема, наскоро е приемало или е възможно да приема други лекарства.

На Вашето дете не трябва да се поставят ваксини, наричани живи ваксини за период от 6 седмици преди да бъде дадено кондициониращото лекарство, което го подготвя за лечение със Strimvelis, нито след лечението, докато се възстановява имунната система на детето Ви.

Strimvelis съдържа натрий

Това лекарство съдържа 42 до 137 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всяка доза. Това количество е еквивалентно на 2 до 7 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как се прилага Strimvelis

Strimvelis се прилага чрез система за капково вливане (*инфузия*) във вена (*интравенозно*).

Трябва да се прилага само в специализирана болница и от лекар, който има опит в лечението на пациенти с ADA-SCID и употребата на този тип лекарство.

Преди производство на Strimvelis лекарят ще направи изследвания, за да се увери, че Вашето дете не е носител на определени инфекции (вижте точка 2).

Вземат се две проби

Преди планираното лечение лекарят ще вземе две проби от костномозъчни клетки:

- **резервна проба**, взета най-малко 3 седмици преди лечението със Strimvelis. Тя ще бъде съхранена, за да се приложи като заместващи клетки, ако Strimvelis не може да се приложи или не действа (вижте „*Когато лечението със Strimvelis не може да бъде завършено*“ в точка 2)
- **проба за лечението**, взета 4 до 5 дни преди лечението със Strimvelis. Тя ще бъде използвана за производство на Strimvelis чрез въвеждане на нов ген в клетките.

Преди и по време на лечение със Strimvelis

Кога	Какво се прави	Защо
Най-малко 3 седмици преди лечението	Взема се резервна проба от стволови клетки	за да се съхранява като резерва (<i>вижте по-горе</i>)
Около 4 до 5 дни преди лечението	Взема се проба от стволови клетки, необходима за лечението	за да се произведе Strimvelis (<i>вижте по-горе</i>)
3 дни и 2 дни преди лечението	Лекарство, наречено бусулфан, се прилага 4 пъти дневно в продължение на 2 дни (общо 8 дози)	за подготовка на костния мозък за лечение със Strimvelis и изчистване на съществуващите стволови клетки
Около 15 до 30 минути преди лечението	Може да се приложи антихистаминово лекарство	за да се намали вероятността да получите реакция към инфузията
Strimvelis се прилага...	чрез система за капково вливане във вена. Това ще отнеме около 20 минути	

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Свързаните със Strimvelis нежелани реакции са в резултат на това, че имунната система става свръхактивна и атакува собствените тъкани на организма. Възможно е някои нежелани реакции да бъдат свързани също и с лекарството бусулфан, което се прилага за подготовка на костния мозък на Вашето дете за лечение; те са маркирани със звездичка (*) в списъка по-долу.

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души:

- течаш или запушен нос (*алергичен ринит*)
- хрипове, затруднено дишане (*астма*)
- възпалена, сърбяща кожа (*атопичен дерматит, екзема*)
- повишена температура (*пирексия*)
- понижена функция на щитовидната жлеза (*хипотиреоидизъм*)
- високо кръвно налягане (*хипертония*)*
- понижаване на броя на червените или белите кръвни клетки (*анемия, неутропения*)*
- повишаване на чернодробните ензими (което показва претоварване на черния дроб)*
- положителни резултати за *антинуклеарни антитела* и *гладкомускулни антитела* (което е възможно да насочва към възможен автоимунитет)

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души.

- червени или морави петънца по кожата, кръвене под кожата (*автоимунна тромбоцитопения*)
- възпалена щитовидна жлеза (*автоимунен тиреоидит*)
- слабост и болка в краката и ръцете, породена от увреждане на нервите (*синдром на Джулиан-Баре*)
- възпален черен дроб (*автоимунен хепатит*)
- намален брой кръвни клетки (*автоимунна хемолитична анемия, автоимунна апластична анемия*)

- положителни резултати за *антинеутрофилни цитоплазмени антитела* при кръвни изследвания (което може да доведе до автоимунно възпаление и подуване на кръвоносните съдове и възможно по-често развитие на инфекции)
- вид рак на кръвта, наречен левкемия

Ако имате някакви въпроси относно симптомите или нежеланите реакции или някои симптоми Ви притесняват, говорете с лекаря или медицинската сестра на Вашето дете.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Strimvelis

Следната информация е предназначена само за лекари.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след датата и часа на годност (Годен до:), отбелязани върху етикета на контейнера и етикета на инфузионния сак.

Да се съхранява в хладилни условия (2°C – 8°C) за период до 24 часа.

Инфузионният сак в металната касета да се съхранява до готовност за приложение. След изваждане от хладилни условия да се съхранява на стайна температура (15°C – 25°C) в рамките на до 90 минути и да не се охлажда повторно.

Това лекарство съдържа генетично модифицирани човешки клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с материали от човешки произход. Тъй като това лекарство се прилага от квалифициран лекар, той/тя е отговорен за правилното изхвърляне на продукта. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Strimvelis

- Активното вещество е автоложна (собствена на пациента), обогатена с CD34⁺ клетки фракция, която съдържа CD34⁺ клетки, трансдуцирани с ретровирусен вектор, кодиращ човешката ADA кДНК последователност. Концентрацията е 1-10 x 10⁶ CD34⁺ клетки/ml.
- Другата съставка е натриев хлорид (вижте точка 2 „*Strimvelis съдържа натрий*”).

Как изглежда Strimvelis и какво съдържа опаковката

Strimvelis е мътна до бистра, безцветна до розова инфузионна дисперсия от клетки, която се доставя в един или повече инфузионни сакове. Инфузионните сакове се доставят в затворен контейнер.

Притежател на разрешението за употреба

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B

00185 Rome
Италия

Производител

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ /ГГГГ.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Предпазни мерки, които трябва да се вземат по време на работа със или приложение на продукта

Медицинските специалисти трябва да вземат подходящи предпазни мерки (носене на ръкавици и очила), за да избегнат потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Strimvelis се транспортира директно в болничното заведение, където ще бъде приложена инфузията. Инфузионният(те) сак(ове) е(са) поставен(и) в затворен външен контейнер. Инфузионните сакове трябва да се съхраняват във външния контейнер до готовност за употреба.

Strimvelis е предназначен само за автоложна употреба. Преди инфузията трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съответства на основната уникална информация за пациента върху първичния и/или външния контейнер.

Внимателно разклатете инфузионния сак, за да диспергирате повторно клетъчните агрегати, приложете, като използвате трансфузионна система с филтър, за да отстраните останалите клетъчни агрегати.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат при изхвърляне на лекарствения продукт

За неизползвания лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се спазват указанията за работа с биологичен материал. С материала, който е бил в контакт със Strimvelis (твърд и течен отпадъчен материал), трябва да се работи и да бъде изхвърлян като потенциално

инфекциозен отпадъчен материал в съответствие с местните указания за работа с биологичен материал.

Случайна експозиция

Трябва да се избягва случайна експозиция на Strimvelis. При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с биологичен материал, които може да включват измиване на контаминираната кожа и събличане на контаминирани дрехи. Работните повърхности и материали, които потенциално са били в контакт със Strimvelis, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.