

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 милиона 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

Крайният продукт се състои от един или повече сакове от етилен-винилов ацетат (EVA), съдържащ(и) 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 общият брой клетки в продукта е представена в данните върху опаковката за всяка партида. Концентрацията е 1-10 милиона CD34⁺ клетки/ml.

Помощно вещество с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 0,15 mmol натрий на ml (вж. точка 4.4).

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 аденозиндезаминаза (ADA-SCID), за които няма подходящ роднина донор на стволови клетки със съвместимост по отношение на човешките левкоцитни антигени (HLA) (вж. точка 4.2 и точка 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*. Strimvelis трябва да се прилага само след

консултация с пациента и/или семейството. От пациентите се очаква да се включат в следлечебен регистър и ще бъдат проследявани дългосрочно.

Необходим е резервен запас от стволови CD34⁺ клетки, съдържащ най-малко 1 милион 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 със Strimvelis.

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

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

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 Strimvelis (вж. точки 4.4 и 6.6).

Подготовка 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 приложение 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 милиона CD34⁺ клетки/kg.

Ако продуктът съдържа по-малко от 2 милиона CD34⁺ клетки/kg, лекуващият лекар трябва да вземе решение 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 милиона CD34⁺ клетки/kg.

Strimvelis трябва да се приложи само веднъж.

Специални популации

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

Strimvelis 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 на възраст над 6 години и 1 месец не са установени (вж. точка 4.4). Липсват данни.

Начин на приложение

Strimvelis е предназначен за интравенозна инфузия.

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 физиологичен разтвор, за промиване на сака.

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

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани клетки. Трябва да се спазват местните указания за биологична безопасност, приложими за такива продукти (вж. точка 6.6).

Strimvelis не е изследван за трансмисивни инфекциозни агенти. Поради това медицинските специалисти, работещи със Strimvelis, трябва да вземат подходящи предпазни мерки, за да избегнат потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

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 гена терапия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

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

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.

Strimvelis трябва да се използва внимателно при пациенти, по-големи от 6 години и 1 месец и по-малки от 6 месеца, тъй като липсват данни от клинични изпитвания при тези възрастови диапазони. Обикновено способността на по-възрастните пациенти да станат донори на голям брой CD34⁺ клетки е по-малка, което може да означава, че по-възрастните пациенти не могат да бъдат лекувани. Успешното образуване на T клетки след приложение на Strimvelis е възможно също така да бъде повлияно от остатъчна функция на тимуса, който може да се увреди при по-големи деца. Употребата на Strimvelis при по-възрастни 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.

Пациенти, които преди са имали положително изследване за хепатит C, 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 от ≤ 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 C, като последният тест се провежда не повече от 3 дни преди събиране на клетките.

Strimvelis трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със свръхчувствителност към аминокликозиди или говежди серумен албумин.

Не са съобщавани случаи на левкемия или миелодисплазия след лечение със Strimvelis. Въпреки това, в сравними изпитвания на генна терапия при синдрома на Wiskott-Aldrich, X-SCID и хронична грануломатозна болест, са документирани векторни инсерции в хромозомни области, свързани преди това с левкемия. Ретровирусни инсерционни сайтове (RIS) са открити в съседство със или в CCND2 и LMO2 и има потенциален риск от левкемична трансформация след лечение със Strimvelis. 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, като се включва пълна кръвна картина с диференциално броене, биохимични показатели и тиреостимулиращ хормон.

Дългосрочните ефекти и продължителността на повлияването на ADA-SCID от Strimvelis са неизвестни (вж. точка 5.1).

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

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).

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

Не са провеждани изследвания за имуногенност със Strimvelis.

Пациентите могат да развият автоимунитет. 67% (12 от 18) от пациентите, лекувани със Strimvelis, са имали автоимунни антитела или други прояви (напр. автоимунна тромбоцитопения, автоимунна апластична анемия, автоимунен хепатит и синдром на Guillain-Barré) (вж. точка 4.8).

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.

Броят на Т-лимфоцитите (CD3+) и NK (CD56+) клетките се подобрява след лечение със Strimvelis. Медианата на стойностите 3 години след генна терапия е под нормалния диапазон. Препоръчва се продължително наблюдение. 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.

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.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 0,15 mmol натрий на ml. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

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.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Тъй като Strimvelis ще бъде приложен след подготовка с бусулфан, пациентките с детероден потенциал трябва да използват надеждна бариерна контрацепция по време на приложение на Strimvelis и в продължение на най-малко 6 месеца след това.

Бременност

Не са налични клинични данни относно експозиция при бременност.

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност и за токсичност по отношение на развитието.

Strimvelis не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали Strimvelis се екскретира в кърмата. Ефектът върху кърмачета на естествено хранене от приложението на Strimvelis на техните майки не е проучван.

Strimvelis не трябва да се прилага на жени, които кърмят.

Фертилитет

Липсват данни относно ефектите на Strimvelis върху фертилитета при хора. Ефектите върху мъжкия и женския фертилитет не са оценявани в проучвания с животни.

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 18 участници, като медианата на продължителността на проследяване е 7 години.

Предвид малката популация пациенти и малкия размер на кохортите, нежеланите реакции в таблицата не дават пълна представа относно характера и честотата на тези събития. Сериозните нежелани реакции включват 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-органични класове и по честота. Използваните категории по честота са:

Много чести $\geq 1/10$
 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	Хипотиреозидизъм	Автоимунен тиреоидит
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 антинеутофилни цитоплазмени антитела, положителни резултати за гладкомускулни антитела

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

Описание на избрани нежелани реакции

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: [все още не е определен](#).

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 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.

Наличието на трансген води до повишена експресия на ADA. Една година след лечение медианата на ADA активността (аденозиндезаминаза от мононуклеарни 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 3-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 милиона – 18,2 милиона CD34⁺ клетки/kg. Всички пациенти са подложени на подготовка с бусулфан 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 полиетиленгликолу-модифицирана говежда аденозиндезаминаза (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 ИТТ 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 1,10 (0,74-1,58)	12 0,429 ^b (0,24-0,72)
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 ^f 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.

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

^f 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.

^d 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 срт, 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-клетъчния 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 7 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, честотата на тежки инфекции намалява през целия период на проследяване (Таблица 2).

Таблица 2. Честота на тежки инфекции за човекогодина експозиция (популация в основното проучване)*

	Преди лечение	След лечение								
		0,33-1	>1-2	>2-3	>3-4	>4-5	>5-6	>6-7	>7-8	Общо
Времеви период (години)	n/a									
Брой участници	12	12	11	11	11	11	9	7	3	12
Брой тежки инфекции	29	6	3	0	2	0	1	0	0	12
Честота на тежки инфекции за човекогодина	1,10	0,63	0,27	0,00	0,18	0,00	0,12	0,00	0,00	0,17

* С изключение на данните от един пациент, взети по време на интервенция с PEG-ADA (≥ 3 месеца лечение) или трансплантация на хематопоетични стволови клетки. 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 подготовка 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 ефекти върху 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 карциногенност, 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

6 часа

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при 15-30°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

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 сак(ове) 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.

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

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани клетки. Трябва да се спазват съответните местни указания за биологична безопасност (вж. точка 4.2).

Strimvelis не е изследван за трансмисивни инфекциозни агенти. Поради това, медицинските специалисти, работещи със Strimvelis, трябва да вземат подходящи предпазни мерки, за да се избегне потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Работните повърхности и материали, които потенциално са били в контакт със Strimvelis, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за биологична безопасност.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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**

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

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milan
Италия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milan
Италия

B. 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).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност 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.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

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

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР 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 при всички следващи съгласувани 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 (ПУ) 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 ПУ трябва да изпълни следната мярка:

Описание	Срок
<p>Неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): За да изследва дългосрочната безопасност и ефикасност на генната терапия със Strimvelis, ПУ 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 аденозиндезаминаза (ADA-SCID), лекувани със Strimvelis. ПУ ще проследява риска за имуногенност, инсерционна мутагенеза и онкогенеза, както и за чернодробна токсичност. ПУ 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. ПУ ще оцени също преживяемостта без интервенции.</p>	<p>ПУ ще планира включването на редовни доклади за прогреса на регистъра в периодичнит е актуализиран и 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</p>

	клиничното проучване трябва да се подаде след визитата на 15-тата година от проследяването на 50-тия пациент; 4-то тримесечие на 2037 г.
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШЕН КОНТЕЙНЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Strimvelis 1-10 милиона 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 κДНК последователност, с концентрация 1-10 милиона 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}

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при 15-30°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 клетки.
Неизползваното лекарство трябва да се изхвърли в съответствие с местните указания за биологична безопасност.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

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:

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 милиона 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 №
Идентификационен номер на пациента:
Инфузионен сак №:

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 милиона клетки/ml инфузионна дисперсия

Автоложна, обогатена с CD34⁺ клетки фракция, която съдържа CD34⁺ клетки, трансдуцирани с ретровирусен вектор, кодиращ човешката ADA κДНК 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 сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство (или да бъде приложено на Вашето дете), тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите (или Вашето дете получи) някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Вашият лекар ще Ви даде Сигнална карта за пациента. Прочетете я внимателно и следвайте инструкциите в нея.
- Винаги показвайте Сигналната карта за пациента при посещение при Вашия лекар или медицинска сестра или ако отидете 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 Вас (или 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**.

Strimvelis се използва за лечение на сериозно заболяване, наречено **ADA-SCID** (*тежък комбиниран имунодефицит на аденозиндезаминаза*). При това заболяване имунната система не функционира правилно, за да защити организма от инфекции. Хората с ADA-SCID не могат да произвеждат достатъчно ензим, наречен *аденозиндезаминаза (ADA)*, тъй като генът за производството му е увреден.

Strimvelis се използва за лечение на ADA-SCID, когато няма член на семейството, който е подходящ да стане донор на стволови клетки от костния мозък за трансплантация.

Strimvelis се произвежда специално за всеки пациент, като се използват костномозъчните клетки на самия пациент. Strimvelis действа чрез въвеждане на нов ген в стволовите клетки на костния мозък, така че те да могат да произвеждат ADA.

Strimvelis се прилага чрез система за капково вливане (*инфузия*) във вена (*интравенозно*). За повече информация относно това, какво се случва преди и по време на лечение вижте точка 3 „*Как се прилага Strimvelis*“.

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 Вие (или Вашето дете):

- сте **алергични** към някоя от съставките на това лекарство (*изброени в точка б*)
- имате или сте имали вид **рак**, наречен *левкемия* или *миелодисплазия*
- имате положителни резултати от изследване за **HIV** или **някои други инфекции** (Вашият лекар ще Ви консултира относно това)
- вече сте били лекувани с **генна терапия**

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди това лекарство да бъде приложено на Вас (или на Вашето дете).

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 левкемия. В клинични изпитвания на генна терапия за други заболявания (не ADA-SCID) някои пациенти развиват левкемия или други видове рак на кръвта. Това не е наблюдавано при нито един пациент, лекуван със Strimvelis. Въпреки това на Вашия лекар е препоръчано да Ви наблюдава (или да наблюдава Вашето дете) за признаци на левкемия по време на дългосрочното проследяване.

След като Вие (или Вашето дете) сте били лекувани със Strimvelis, за в бъдеще няма да можете да дарявате кръв, органи или тъкани. 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. Има няколко причини, поради които това може да се случи, например:

- ако е имало проблем в момента на вземане на клетките за производство на лекарството
- ако няма достатъчно от точния тип клетки за производство на лекарството
- ако лекарството бъде замърсено, докато се произвежда
- ако има забавяне при доставката на лекарството в клиниката, където се провежда лечението.

В такива случаи лекарят ще Ви приложи (или ще приложи на Вашето дете) заместващи стволови клетки, използвайки резервната проба, взета и съхранена преди да започне лечението (*вижте също 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 Ви се отрази неблагоприятно (или на Вашето дете), лекарят ще Ви лекува по подходящ начин.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, уведомете Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство. Strimvelis не трябва да Ви

се прилага, ако сте бременна. Ако е възможно да забременеете, трябва да използвате бариерен контрацептив (като презерватив) по време на лечение и най-малко 6 месеца след това.

Strimvelis не трябва да Ви се прилага, ако кърмите. Не е известно дали съставките на Strimvelis могат да преминават в кърмата.

Strimvelis съдържа натрий

Това лекарство съдържа приблизително 3,5 mg натрий на милилитър. Това трябва да се вземе предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

3. Как се прилага Strimvelis

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

Strimvelis може да се произведе само, ако лекарят може да вземе достатъчно от точния вид клетки от костния мозък на пациента.

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

Вземат се две проби

Преди планираното лечение лекарят ще вземе две проби от стволови клетки на костния мозък:

- **резервна проба**, най-малко 3 седмици предварително. Тя ще бъде съхранена, за да се приложи на пациента като заместващи стволови 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**, 4 до 5 дни предварително. Тя ще бъде използвана за производство на Strimvelis чрез поставяне на нов ген в клетките.

Преди и по време на лечение със Strimvelis

Кога	Какво се прави	Защо
Най-малко 3 седмици преди лечение	Взема се резервна проба от стволови клетки	за да се съхранява като резерва (<i>вижте по-горе</i>)
Около 4 до 5 дни преди лечение	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 лечение	Лекарство, наречено бусулфан , се прилага четири пъти дневно в продължение на два дни (общо 8 дози)	за да се подготви костният мозък за Strimvelis
Около 15 до 30 минути преди лечение	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. Тези, маркирани с *, може да са свързани с бусулфан.

Много чести нежелани реакции

Може да засегнат **повече от 1 на 10 души**:

- течащ или запушен нос (*алергичен ринит*)
- хрипове, затруднено дишане (*астма*)
- възпалена, сърбяща кожа (*атопичен дерматит, екзема*)
- повишена температура (*пирексия*)
- понижена функция на щитовидната жлеза (*хипотиреозидизъм*)
- високо кръвно налягане (*хипертония*)*
- понижение на броя на червените или белите кръвни клетки (*анемия, неутропения*)*
- повишаване на чернодробните ензими*
- положителни резултати за *антинуклеарни антитела* при кръвни изследвания

Ако имате някакви въпроси относно симптомите или нежеланите реакции или някои симптоми Ви притесняват

→ **Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.**

Чести нежелани реакции

Може да засегнат **до 1 на 10 души**. Причините за тях са от страна на имунната система, която става свръхактивна и атакува собствените тъкани на тялото.

- червени или лилави точки по кожата, кървене под кожата (*имунна тромбоцитопенична пурпура*)
- възпалена щитовидна жлеза (*автоимунен тиреоидит*)
- слабост и болка в краката и ръцете (*синдром на Guillain-Barré*)
- възпален черен дроб (*автоимунен хепатит*)
- намален брой кръвни клетки (*автоимунна хемолитична анемия, автоимунна апластична анемия*)
- положителни резултати за *антинеутрофилни цитоплазмени антитела и гладкомускулни антитела* при кръвни изследвания

Ако имате някакви въпроси относно симптомите или нежеланите реакции или някои симптоми Ви притесняват

→ **Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.**

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите 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

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 при 15-30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. 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 κДНК последователност. Концентрацията е 1-10 милиона 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 дисперсия от клетки за инфузия, която се доставя в един или повече инфузионни сакове. Инфузионните сакове се доставят в затворен контейнер.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител
MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milan
Италия

Дата на последно преразглеждане на листовката

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:

Strimvelis се транспортира директно в болничното заведение, където ще бъде приложена инфузията. Инфузионният сак е поставен 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 инфузионния(ите) сак(ове) 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.

След приложение трябва да се използва спринцовка от 50 ml, напълнена с физиологичен разтвор, за промиване на сака.

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани клетки. Трябва да се спазват съответните местни указания за биологична безопасност.

Strimvelis не е изследван за трансмисивни инфекциозни агенти. Поради това, медицинските специалисти, работещи със Strimvelis, трябва да вземат подходящи предпазни мерки, за да се избегне потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Работните повърхности и материали, които потенциално са били в контакт със Strimvelis, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за биологична безопасност.