

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Strimvelis 1...10 miljonit rakku/ml infusioonidispersioon.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### 2.1 Üldkirjeldus

Autoloogne CD34<sup>+</sup> rikastatud rakufraktsioon, mis sisaldab inimese vereloome tüvi-/eellasrakkudest pärineva inimese adensiini deaminaasi (ADA) kodeerivat cDNA järjestust sisaldava viirusvektoriga transdutseeritud CD34<sup>+</sup> rakke.

### 2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Valmispreparaat koosneb kahest või enamast etüleenvinüülatsetaadist (EVA) valmistatud kotist, mis sisaldavad autoloogset CD34<sup>+</sup> rikastatud rakufraktsiooni, mis sisaldab CD34<sup>+</sup> rakke, mida on transdutseeritud inimese ADA kodeerivat cDNA järjestust sisaldava retroviirusvektoriga.

Info CD34<sup>+</sup> rakkude arvu/kg kohta ja rakkude koguarvu kohta preparaadis on toodud iga partii märgistusel. Kontsentratsioon on 1...10 miljonit CD34<sup>+</sup> rakku/ml.

#### Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravimpreparaat sisaldab 0,15 mmol naatriumi ml kohta (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonidispersioon.

Hägune kuni selge, värvitu kuni roosa rakkude dispersioon.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Strimvelis on näidustatud adensiindeaminaasi puudulikkusest tingitud raske kombineeritud immuunpuudulikkusega patsientidele, kelle jaoks ei ole inimese leukotsüüdi antigeeni suhtes sobivat tüvirakkude doonorit (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Strimvelis't peab manustama spetsiaalses siirdemeditsiini keskuses arst, kellel on varasem adensiindeaminaasi puudulikkusest tingitud raske kombineeritud immuunpuudulikkusega (*severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency* ADA-SCID) patsientide ravimise ja autoloogsete CD34<sup>+</sup> *ex vivo* geeniteraapia preparaatide kasutamise kogemus. Strimvelis't tohib manustada ainult pärast patsiendi ja/või perekonnaga nõu pidamist. Patsiendid lülitatakse ravijärgsesse registrisse ja neid jälgitakse pikaajaliselt.

Vajalik on CD34<sup>+</sup> tüvirakkude varu, mis sisaldab vähemalt 1 miljon CD34<sup>+</sup> rakku kg kohta. See tuleb koguda patsiendilt vähemalt 3 nädalat enne ravi Strimvelis'ega. Tüvirakkude varu kogutakse kasutamiseks päästeravina, kui peaks tekkima tõrge preparaadi tootmisel, transplantaadi kaotus või pikaajaline luuüdi aplaasia Strimvelis-ravi järgselt.

Patsient peab olema võimeline loovutama piisavas koguses CD34<sup>+</sup> rakke, et saada minimaalselt 4 miljonit puhastatud CD34<sup>+</sup> rakku/kg, mis on vajalik Strimvelis'e tootmiseks.

Strimvelis on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks (vt lõik 4.4).

Enne infusiooni tuleb kinnitada, et patsiendi isikuandmed vastavad olulistele ainukordsetele patsiendi andmetele Strimvelis'e infusioonikotil(-kottidel) ja/või konteineril (vt lõigud 4.4 ja 6.6).

#### *Ettevalmistav ravi*

Soovitav on manustada 0,5 mg/kg intravenooset busulfaani iga 6 tunni järel kahel järjestikusel päeval, alustades kolm päeva enne Strimvelis'e manustamist. Busulfaani koguannus on 4 mg/kg, jaotatuna kaheksaks 0,5 mg/kg annuseks. Busulfaani plasmakontsentratsiooni tuleb mõõta pärast iga päeva esimest annust järjestikku võetud vereproovides, kasutades selleks sobivat meetodit. Kui busulfaani AUC ületab 4000 nanogrammi/ml\*h (974 µmol/l.min), tuleb annust AUC väärtustele vastavalt vähendada.

#### *Premedikatsioon*

15...30 minutit enne Strimvelis'e infusiooni on soovitatav manustada intravenooset antihistamiinikumi.

#### Annustamine

Strimvelis'e soovitatav annusevahemik on 2...20 miljonit CD34<sup>+</sup> rakku/kg.

Kui preparaat sisaldab vähem kui 2 miljonit CD34<sup>+</sup> rakku/kg, peab raviarst tegema otsuse, kas preparaati manustada, lähtudes individuaalsest kasu/riski hinnangust. Ravi ebaõnnestumist on täheldatud patsiendil, kes sai kliinilistes uuringutes < 2 miljonit CD34<sup>+</sup> rakku/kg.

Strimvelis't manustatakse ainult ühekordselt.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

Strimvelis ei ole ette nähtud kasutamiseks üle 65-aastastel patsientidel ning seda ei ole antud vanuserühmas uuritud.

##### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole Strimvelis't uuritud. Annuse kohandamine ei ole arvatavasti vajalik.

##### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole Strimvelis't uuritud. Annuse kohandamine ei ole arvatavasti vajalik.

##### *Lapsed*

Strimvelis'e ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla kuue kuu või üle 6 aasta ja 1 kuu ei ole tõestatud (vt lõik 4.4). Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Strimvelis't manustatakse veeniinfusiooni teel.

Kasutada tuleb filtriga transfusioonisüsteemi. Kasutada tohib ainult transfusioonisüsteemide jaoks ette nähtud filtreid, et vältida rakkude tahtmatut eemaldamist preparaadist.

Infusiooni kiirus ei tohi ületada 5 ml/kg/h. Manustamine kestab ligikaudu 20 minutit (vt lõik 6.6). Pärast manustamist tuleb koti läbi loputamiseks kasutada füsioloogilise lahusega täidetud 50 ml süstalt.

#### Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

See ravimpreparaat sisaldab geneetiliselt muundatud rakke. Järgida tuleb selliste preparaatide puhul kehtivaid kohalikke bioohutuse nõudeid (vt lõik 6.6).

Strimvelis't ei testita ülekantavate haigustekitajate suhtes. Strimvelis't käsitlevad tervishoiutöötajad peavad seetõttu rakendama vajalikke ettevaatusabinõusid, et vältida nakkushaiguste võimalikku ülekannet.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus preparaadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Praegu esinev või varem põetud leukeemia või müelodüsplaasia.

Positiivne inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) testi või muu Euroopa Liidus kehtivas inimkudede ja rakkude direktiivis loetletud ülekanduva nakkusetekitaja olemasolu kinnitava testi tulemus enne luuüdi kogumist.

Anamneesis eelnev geeniteraapia.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Strimvelis on ette nähtud üksnes autoloogseks kasutamiseks ja seda ei tohi kunagi manustada ühelegi teisele patsiendile peale algse CD34<sup>+</sup> rakkude doonori.

Mõningatel juhtudel ei pruugi patsient saada Strimvelis't preparaadi tootmisel ilmnevate probleemide tõttu. Pärast sellekohase informatsiooni saamist võib raviarstil olla vaja vastavalt muuta raviprogrammi (st lõpetada ettevalmistav ravi busulfaaniga ja/või manustada tüvirakkude varu, kui see on kohaldatav).

Teise etapi kvaliteedikontrolli tulemused saadakse alles pärast preparaadi infusiooni. Kui pärast Strimvelis'e infusiooni tuvastatakse kliiniliselt olulised kvaliteediprobleemid, näiteks spetsifikatsioonivälised tulemused, teavitatakse sellest raviarsti. Arst jälgib ja/või vajadusel ravib patsienti.

Strimvelis't tuleb ettevaatusega kasutada üle 6 aasta ja 1 kuu vanustel ning alla 6 kuu vanustel patsientidel, sest nende vanusevahemike kohta kliinilistest uuringutest saadud andmed puuduvad. Vanemad patsiendid on tüüpiliselt vähem võimelised loovutama suurel arvul CD34<sup>+</sup> rakke, mis võib tähendada, et neid patsiente ei saa ravida. Strimvelis-ravi järgset edukat T-rakkude teket mõjutab tõenäoliselt ka tüümuse jääkfunktsioon, mis suurematel lastel võib olla häirunud. Strimvelis'e kasutamist patsientidel, kes on vanemad eelnevalt uuritutest, tuleb hoolega kaaluda ning teha seda ainult olukordades, kus kõik muud sobivad ravivõimalused on ammendatud.

Strimvelis'ega võib ravida varasema C-hepatiidi analüüsi positiivse tulemusega patsiente, kui nukleiinhappe analüüs kvantifikatsioonipiiriga  $\leq 15$  RÜ/ml kinnitab praeguse infektsiooni puudumist. Analüüsi tulemus peab olema negatiivne vähemalt kolmel järjestikusel testimisel, mis tehakse vähemalt nelja nädala pikkusel perioodil pärast C-hepatiidi ravi lõppu, ning viimane analüüs peab olema tehtud hiljemalt kolm päeva enne rakkude kogumist.

Strimvelis't tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esineb ülitundlikkus aminoglükosiidide või veise seerumi albumiini suhtes.

Strimvelis-ravi järgselt ei ole leukeemia ega müelodüsplaasia juhtudest teatatud. Siiski on täheldatud vektori sisenemist neisse kromosoomi piirkondadesse, mis eelnevates samalaadsetes geeniteraapia uuringutes Wiskott-Aldrichi sündroomi, X-SCID ja kroonilise granulomatoosse haiguse korral on assotsieerunud leukeemiaga. Retroviiruse sisestamise kohti (*retroviral insertion sites*, RIS) on leitud CCND2 ja LMO2 lähedusest või seest ning Strimvelis-ravi järgselt esineb võimalik risk leukeemilise transformatsiooni tekkeks. Soovitav on patsientide pikaajaline jälgimine vähemalt kord aastas toimuvate visiitide käigus esimesel üheteistkümnel aastal ning seejärel 13 ja 15 aastat pärast Strimvelis-ravi, mil hinnatakse täisverepilti koos leukotsüütide diferentseeritud valemiga, biokeemilisi näitajaid ja kilpnääret stimuleeriva hormooni taset.

Strimvelis'e pikaajalised toimed ja ravivastuse püsivus ADA-SCID korral on teadmata (vt lõik 5.1).

Patsiente tuleb hoolega jälgida raskete ja oportunistlike infektsioonide esinemise, immuunsüsteemi reaktivatsiooni näitajate ja intravenoosse immunoglobuliini (IVIG) asendusravi vajaduse suhtes; ravivastuse puudumise korral on soovitatav arsti järelevalve all kasutada muid ADA-SCID ravivõimalusi.

On esinenud juhtumeid, mil ravi Strimvelis'ega ei ole olnud edukas. Mõned patsiendid on pidanud uuesti alustama pikaajalist ensüümasendusravi ja/või läbima tüvirakkude siirdamise (vt lõik 5.1).

ADA-SCID mitteimmunoloogilised ilmingud ei pruugi Strimvelis'ele alluda.

Strimvelis'ega ei ole immunogeensuse analüüse tehtud.

Patsientidel võib tekkida autoimmuunsus. 67%-l (12/18) Strimvelis'ega ravitud patsientidest tekkisid kas autoantikehad või muud ilmingud (nt autoimmuunne trombotsütopeenia, autoimmuunne aplastiline aneemia, autoimmuunne hepatiit või Guillain-Barré sündroom) (vt lõik 4.8).

Strimvelis'ega ravitud patsiendid ei tohi kunagi tulevikus doonorina siirdamiseks verd, elundeid, kudesid ega rakke loovutada. See teave on kirjas patsiendi hoiatuskaardil.

Strimvelis-ravi järgselt paranes T-lümfotsüütide (CD3+) ja NK (CD56+) rakkude arv. Mediaanväärtused 3 aastat pärast geeniteraapiat olid normivahemikust madalamad. Soovitav on järelkontrolli jätkamine. Teatatud on naha papilloomi juhtudest, seerumvalkude nihetest elektrofooresil ning ühest lipofibroosi, ühest kopsus leiduva moodustise ja ühest T-rakkude retseptorite V-beeta repertuaari vähenemise juhust. Põhjuslikku seost preparaadiga ei ole kindlaks tehtud.

Kirjeldatud on tsentraalveeni kateetrite kasutamise seotud kõrvaltoimeid (nt tõsiseid infektsioone ja kateetri tromboseerumist). Patsiente tuleb jälgida kateetriga seotud võimalike kõrvaltoimete suhtes.

#### Naatriumisisaldus

Ravipreparaat sisaldab 0,15 mmol naatriumi ml kohta. Sellega tuleb arvestada patsientide puhul, kes on piiratud naatriumisisaldusega dieedil.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud. Strimvelis'el ei tohiks olla koostoimeid maksa tsütokroom P450 ensüümide või ravimite transporteritega.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasestumisvõimelised naised

Kuna Strimvelis't manustatakse pärast ettevalmistavat ravi busulfaaniga, peavad rasestumisvõimelised patsiendid kasutama usaldusväärset rasestumisvastast barjäärimeetodit Strimvelis'e manustamise ajal ja vähemalt 6 kuud pärast seda.

##### Rasedus

Puuduvad kliinilised andmed ravimi kasutamise kohta raseduse ajal. Reproduktiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud.

Strimvelis't ei tohi raseduse ajal kasutada.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas Strimvelis eritub inimese rinnapiima. Strimvelis'e emale manustamise mõju rinnapiimatoidul lapsele ei ole uuritud.

Imetavatele naistele ei tohi Strimvelis't manustada.

##### Fertiilsus

Puuduvad andmed Strimvelis'e mõju kohta inimeste fertiilsusele. Loomkatsetes ei ole hinnatud toimeid isaste ja emaste loomade fertiilsusele.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Strimvelis'el ei ole või on ebaoluline pikaajaline mõju autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusandmete kokkuvõte

Strimvelis'e ohutust on hinnatud 18 isikul järelkontrolli mediaanajaga 7 aastat. Võttes arvesse väikest patsientide populatsiooni ja kohortide suurus, ei anna tabelis loetletu täielikku ülevaadet kõrvaltoimete iseloomust ja esinemissagedusest. Tõsine kõrvaltoime on autoimmuunsus (autoimmuunne hemolüütiline aneemia, autoimmuunne aplastiline aneemia, autoimmuunne hepatiit, autoimmuunne trombotsütopeenia ja Guillain-Barré sündroom). Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoime oli palavik.

##### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgnevalt on kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Kasutatud esinemissageduse kategooriad on:

Väga sage        $\geq 1/10$   
Sage              $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Aneemia <sup>a</sup> Neutropeenია <sup>a</sup>	Autoimmuunne hemolüütiline aneemia, autoimmuunne aplastiline aneemia, autoimmuunne trombotsütopeenia
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	Hüpotüreoos	Autoimmuunne türeoidiit
<b>Närvisüsteemi häired</b>		Guillain-Barré sündroom
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Hüpertensioon <sup>a</sup>	
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Astma, allergiline riniit	
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>		Autoimmuunne hepatiit
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Atoopiline dermatiit, ekseem	
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Palavik	
<b>Uuringud</b>	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine <sup>a</sup> , tuumavastaste antikehade (ANA) positiivne leid	Neutrofiilide tsütoplasma vastaste antikehade positiivne leid, silelihaste antikehade positiivne leid

<sup>a</sup>Kõrvaltoimed, mis on potentsiaalselt seotud ettevalmistava busulfaanraviga.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### Immuunsüsteemi reaktivatsioon

Kõik tuvastatud kõrvaltoimed, mis on loetletud tabelis (välja arvatud potentsiaalselt busulfaaniga seotud kõrvaltoimed), arvatakse olevat iseloomu ja tekkeaja tõttu seotud immuunsüsteemi reaktivatsiooniga. Neid autoimmuunseid kõrvaltoimeid kirjeldati patsientidel geeniteraapia järgselt. Enamust neist kirjeldati 3 kuu kuni 3 aasta pikkuse järelkontrolli perioodi jooksul ja need taandusid, välja arvatud hüpotüreoos ja ANA testide positiivne tulemus. Lisaks teatati tabelis loetletud allergiaga seotud kõrvaltoimetest enamasti 3 kuu kuni 3 aasta pikkuse järelkontrolli perioodi jooksul.

##### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Kliinilistest uuringutest ei ole saadud andmeid Strimvelis'e üleannustamise kohta.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, teised immunostimulaatorid, ATC-kood: **ei ole veel omistatud**

#### Toimemehhanism

Pärast infusiooni siirduvad CD34<sup>+</sup> rakud luuüdise, kus nad taasasustavad vereloomesüsteemi rakkudega, mis toodavad farmakoloogiliselt aktiivses koguses ADA ensüümi.

Pärast edukat siirdamist arvatakse preparaadi toime olevat eluaegne.

#### Farmakodünaamilised toimed

Geneetilisel muundatud rakkude protsendi mediaan perifeeres veres üks aasta ja 3 aastat pärast ravi oli CD19<sup>+</sup> rakkude puhul vastavalt 28% (vahemik 6...92%) ja 30% (vahemik 8...101%) ning CD3<sup>+</sup> rakkude puhul vastavalt 73% (vahemik 20...100%) ja 67% (vahemik 39...82%).

Transgeeni olemasolu viib ADA tootmise suurenemiseni. Üks aasta pärast ravi oli ADA (mononukleaarsete rakkude adenosiindeaminaasi) aktiivsuse mediaan perifeerse vere lümfotsüütides 181,2 (vahemik 42,1...1678,2) nmol/h/mg valgu kohta võrreldes ravieelse mediaaniga (vahemik) 80,6 (30,5...92,3) nmol/h/mg valgu kohta. ADA aktiivsus püsis kõrgem kogu 3-aastase järelkontrolli vältel.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Osana ühest avatud olulisest uuringust (AD1115611; N=12), kahest varajasest avatud piloottuuringust (AD1117054/AD1117056; N=3) ja ravimi tasuta kasutamise programmist (AD1117064; N=3) said ravi Strimvelis'ega kokku 18 ADA-SCID patsienti. Uuringutes hinnati Strimvelis'e kasutamist vahemikus 0,9...18,2 miljonit CD34<sup>+</sup> rakku/kg. Kõik patsiendid said enne geeniteraapiat ettevalmistavat ravi busulfaaniga, enamasti intravenoosselt koguanuses 4 mg/kg kahel järjestikusel päeval enne CD34<sup>+</sup> infusiooni. Neljal uuritaval oli eelnevalt olnud ebaedukas tüvirakkude siirdamine identse haplotüübiga doonorilt ning 15 uuritavat 18-st olid eelnevalt saanud ensüümasendusravi polüetüleenglükooliga modifitseeritud veise adenosiindeaminaasiga (PEG-ADA). Eelnevalt PEG-ADA ravi saanud patsientidel lõpetati see ravi 10...22 päeva enne ravi Strimvelis'ega. Mediaanvanus programmi lõikes oli 1,7 aastat (vahemik 0,5...6,1) ja 61% olid meessoost. Kaheksakümmend kolm protsenti olid valge rassi esindajad (56% Euroopa päritolu ja 28% Araabia/Põhja-Aafrika päritolu), 11% afroameeriklased/aafriklased ja 6% asiadid.

#### *Olulises uuringus ravitud patsiendid*

Strimvelis'e efektiivsust hinnati 3-aastases avatud prospektiivses uuringus lastel, kelle õde/vend ei olnud inimese leukotsüüdi antigeeni (*human leukocyte antigen*, HLA) poolest sobiv tüvirakkude doonor ning kes ei saavutanud piisavat ravivastust PEG-ADA kasutamisel, ei talunud seda või kellel ei olnud võimalik seda kasutada.

Tabelis 1 on toodud olulises uuringus ravitud patsientidelt 3 aasta möödudes saadud tulemused. Ravi Strimvelis'ega viis 100% elulemuse määrani 3 aastat pärast ravi, raskete infektsioonide esinemissageduse vähenemiseni ja T-lümfotsüütide (CD3<sup>+</sup>) arvu suurenemiseni ning kõikidel uuritavatel jäi deoksüadenosiini nukleotiidide tase venoosse vere erütrotsüütides (RBC dAXP) allapoole patoloogilist taset (>100 nmol/ml).



**Tabel 1. Olulise uuringu ITT populatsiooni tulemused 3 aasta möödudes\***

Tulemusnäitaja	Algväärtus/ enne ravi <sup>a</sup>	3. aasta/ 3 aastat pärast ravi <sup>b</sup>
Elulemus n %	Ei ole asjakohane	12 100%
Rasked infektsioonid n Raskete infektsioonide esinemissagedus jälgimise inimaasta kohta (95% usaldusvahemik)	12 1,10 (0,74...1,58)	12 0,429 <sup>c</sup> (0,24...0,72)
T-lümfotsüüdid (x10 <sup>6</sup> /l) n mediaan (vahemik)	11 88,0 (19...2718)	11 828,0 (309...2458)
Uuritavate %, kellel oli Strimvelis-ravi järgselt venoosse vere RBC dAXP <100 nmol/ml <sup>d</sup> n %	Ei ole asjakohane <sup>e</sup>	11 100%

\* Sisaldab ühelt patsiendilt saadud andmeid, mis koguti pärast PEG-ADA ravi ( $\geq 3$  kuud kestnud ravi) või vereloome tüvirakkude siirdamist.

<sup>a</sup> Põhineb kogu ravieelse perioodi raskete infektsioonide esinemissagedusel (kogutud retrospektiivselt) ja ravieelse visiidi T-lümfotsüütide andmetel. Patsiendil 10 puudus T-lümfotsüütide ravieelne väärtus.

<sup>b</sup> Põhineb elulemuse ja raskete infektsioonide osas 3-aastasel ravijärgsel perioodil ning T-lümfotsüütide ja dAXP kohta 3. aasta visiidi kogutud andmetel. Patsient 8 lahkus uuringust enne 3. aasta visiiti ning seega puuduvad tema kohta T-lümfotsüütide ja dAXP andmed.

<sup>c</sup> Rasked infektsioonid on need, mis vajavad või pikendavad haiglaravi. 3-kuuline haiglaravi periood vahetult pärast geeniteraapiat jäeti arvutusest välja.

<sup>d</sup> dAXP=dAMP+dADP+dATP. dAXP tulemused põhinevad ravile reageerinud patsientide protsendi analüüsil pärast geeniteraapiat, kes vastasid adekvaatse metaboolse detoksifikatsiooni definitsioonile, seetõttu ei ole algväärtus asjakohane.

<sup>e</sup> Enne ravi oli üheksal patsiendil 11-st (82%) dAXP <100 nmol/ml. Kõik need patsiendid olid eelnevalt saanud PEG-ADA ravi.

*T-rakkude funktsioon:* olulises uuringus ravitud patsientidel demonstreeriti T-rakkude proliferatsiooni vastuseks stimulatsioonile CD3 vastaste antiikehadega (mediaan 62629 cpm, vahemik 4531...252173) ja fütohemaglutiniiniga (mediaan 140642 cpm, vahemik 11119...505607) 1 aasta pärast geeniteraapiat ning need ravivastused püsisid 3. aastani. Leiud, et TREC (*T cell receptor excision circles*) perifeerse vere lümfotsüütides tõusis kõrgemale ravieelsest tasemest (mediaan 141, vahemik 56...1542 koopiat/100 ng DNA) 1. aastal ja tõus püsis 3. ravijärgse aastani ning et kõikidel uuritavatel esinesid polükloonaalsed V-beeta ahelad ühel või enamal ajahetkel pärast geeniteraapiat, annavad juurde toetavat tõendusmaterjali funktsionaalsete T-rakkude tekke kohta.

*B-rakkude funktsioon:* kõik olulises uuringus ravitud 12 patsienti said skriiningu ajal IVIG ravi ja 7 uuritavat (58%) katkestasid IVIG kasutamise geeniteraapia järgse 0...3-aastase järelkontrolli jooksul.

#### *Pikaajaline järelkontroll*

100% elulemuse määra täheldati kõigil 12-l olulises uuringus ravitud patsiendil ja samuti kombineeritud analüüsi kaasatud 18 uuritaval (järelkontrolli mediaankestus oli ligikaudu 7 aastat). Sekkumiste vaba elulemus olulise uuringu populatsioonis (määratleti kui elulemust ilma pikaajalise ( $\geq 3$ -kuulise) PEG-ADA kordusravi või tüvirakkude siirdamise vajaduseta) oli 92% (11/12) (82%

[14/17] kombineeritud populatsioonis). Ühe pilootuuringus ravitud uuritava kohta puudusid PEG-ADA kordusravi andmed ning ta jäeti seetõttu välja sekkumiste vaba elulemuse hindamisest kombineeritud populatsioonis. Pikaajalist PEG-ADA ravi (pidev kasutamine üle 3 kuu) sai kolm uuritavat; kahele neist tehti järgnevalt õe/venna sobivate tüvirakkude siirdamine ja üks uuritav jäi saama pikaajalist PEG-ADA ravi. Veel üks uuritav vajab ajutist PEG-ADA manustamist autoimmuunse kõrvaltoime tõttu (vt lõik 4.4).

Olulises uuringus ravitud patsientidel vähenes raskete infektsioonide esinemissagedus kogu järelkontrolli perioodi vältel (tabel 2).

**Tabel 2 Raskete infektsioonide esinemissagedus jälgimise inimaasta kohta (olulise uuringu populatsioon)\***

	Enne ravi	Pärast ravi								Kokku
		0,33-1	>1-2	>2-3	>3-4	>4-5	>5-6	>6-7	>7-8	
Ajaperiood (aastad)	n/a	0,33-1	>1-2	>2-3	>3-4	>4-5	>5-6	>6-7	>7-8	Kokku
Uuritavate arv	12	12	11	11	11	11	9	7	3	12
Raskete infektsioonide arv	29	6	3	0	2	0	1	0	0	12
Raskete infektsioonide esinemissagedus inimaasta kohta	1,10	0,63	0,27	0,00	0,18	0,00	0,12	0,00	0,00	0,17

\* Ei sisalda ühelt patsiendilt saadud andmeid, mis koguti alates PEG-ADA ravist ( $\geq 3$  kuud kestnud ravi) või vereloome tüvirakkude siirdamisest. n/a – ei ole asjakohane.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Strimvelis on autoloogne tsellulaarne ravi. Strimvelis' e olemuse tõttu ei ole tavapärased farmakokineetika, imendumise, jaotumise, biotransformatsiooni ja eritumise uuringud asjakohased.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid ei ole läbi viidud.

Hiirtel viidi läbi 4-kuuline biojaotuvuse uuring. Tervest inimese nabaväädiverest saadud CD34<sup>+</sup> rakud transdutseeriti vektoriga, mida kasutatakse Strimvelis' e tootmisel ja manustati intravenoosselt ettevalmistavat busulfaanravi saanud hiirtele. Enamikel hiirtel tekkis uuringu lõpuks vereloomesüsteemi rekonstitutsioon. Inimrakkude ja vektori järjestuste madal tase leiti ka mittevereloomeorganites, mis on kooskõlas transdutseeritud inimrakke sisaldava vere olemasoluga. Puudusid ebasoodsad toimed elulemusele, hematoloogilistele näitajatele või põhiorganite patohistoloogiale peale kehakaalu languse ning munandite ja munasarjade atroofia, mis on kooskõlas busulfaani manustamisega.

Kartsinogeensusuuringuid ei ole läbi viidud, sest puudus adekvaatne loommudel Strimvelis' e tumorigeense potentsiaali hindamiseks (hiirtel ei ole võimalik saavutada transdutseeritud rakkude pikaajalist püsimist).

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Natriumkloriid

## **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

6 tundi.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril 15...30°C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

50 ml etüleenvinüülatsaadist (EVA) infusioonikott, millel on *luer-spike* ühendus ning on suletud *luer-lock*-korgiga ja mis on pakendatud korduvkasutatavasse väliskonteinerisse.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Strimvelis transporditakse otse meditsiinasutusse, kus toimub infusioon. Infusioonikott(-kotid) pannakse suletud väliskonteinerisse. Kotte peab hoidma väliskonteineris kuni kasutamiseni.

Strimvelis on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks. Enne infusiooni tuleb kontrollida, kas patsiendi isikuandmed vastavad olulistele ainukordsetele patsiendi andmetele infusioonikotil(-kottidel) ja/või väliskonteineril.

Liigutage infusioonikotti ettevaatlikult, et rakkude agregaadid eralduksid; manustamiseks kasutada filtriga transfusioonisüsteemi, et eemaldada allesjäänud agregaadid.

See ravimpreparaat sisaldab geneetiliselt muundatud rakke. Järgida tuleb kohalikke kehtivaid bioohutuse nõudeid (vt lõik 4.2).

Strimvelis't ei testita ülekantavate haigustekitajate suhtes. Strimvelis't käsitsevad tervishoiutöötajad peavad seetõttu rakendama vajalikke ettevaatusabinõusid, et vältida nakkushaiguste võimalikku ülekannet.

Tööpinnad ja materjal, mis võivad olla Strimvelis'ega kokku puutunud, tuleb puhastada sobiva desinfitseeriva vahendiga.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele bioohutuse nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1097/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.mai 2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

MolMed SpA  
58 Via Olgettina  
20132  
Milan  
Itaalia

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

MolMed SpA  
58 Via Olgettina  
20132  
Milan  
Itaalia

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Strimvelis'e turule toomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kooskõlastama lapsevanematele/hooldajatele ja tervishoiutöötajatele mõeldud teavitusematerjalide sisu ja formaadi, piiratud tingimustel väljastamise üksikasjad ning piiratud juurdepääsu/preparaadi nõusolekuvormi, sh teabeastusvahendid, levitamisviisid ja mis tahes muud programmi aspektid.

Strimvelis't manustab spetsiaalses siirdemeditsiini keskus arst, kellel on varasem ADA-SCID patsientide ravimise ning autoloogsete CD34+ *ex vivo* geeniteraapia preparaate kasutamise kogemus. Enne ravi alustamist peab olema täidetud preparaadi nõusolekuvorm.

Teavitusematerjalid peavad käsitlema järgmisi ohutuslaseid küsimusi / olulisi aspekte: autoimmuunsus, ebapiisav ravivastus geeniteraapiale ja insertioonilisest onkogeneesist tingitud maliigsete haigused (näiteks leukeemia, müelodüsplaasia).

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
<p>Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring: Et uurida Strimvelis'e geeniteraapia pikaajalist ohutust ja efektiivsust, peab müügiloa hoidja läbi viima pikaajalise prospektiivse mittesekkuva järelkontrolli uuringu, kasutades Strimvelis'ega ravitud adenosindeaminaasi raske kombineeritud immuunpuudulikkusega (ADA-SCID) patsientide registrist saadud andmeid, ja esitama uuringu tulemused. Müügiloa hoidja jälgib immunogeensuse, sisestusmutageneesi ja onkogeneesi ning samuti hepatotoksilisuse riski. Müügiloa hoidja vaatab läbi andmed angioödeemi, anafülaktiliste reaktsioonide, süsteemsete allergiliste reaktsioonide ja raskete nahakõrvaltoimete esinemise kohta järelkontrolli perioodil, eriti patsientidel, kes ei saavutanud edukat ravivastust ja said ensüümasendusravi või kellele tehti tüvirakkude siirdamine. Müügiloa hoidja hindab ka sekkumiste vaba elulemust.</p>	<p>Müügiloa hoidja kavatses perioodilisse ohutusaruandesse sisse viia regulaarsed registri arenguaruanded ja esitada uuringu vahearuaandeid iga 2 aasta järel kuni registri lõpuni. Registri vahearuaanded esitatakse iga 2 aasta järel. Lõpliku kliinilise uuringu aruande peab esitama pärast seda, kui 50. patsient on osalenud 15. aasta järelkontrolli visiidil; 2037. a IV kvartalis</p>

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**



## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKONTEINER

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Strimvelis 1...10 miljonit rakku/ml infusioonidispersioon.

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Autoloogne CD34<sup>+</sup> rikastatud rakufraktsioon, mis sisaldab CD34<sup>+</sup> rakke, mida on transdutseeritud inimese ADA kodeerivat cDNA järjestust sisaldava retroviirusvektoriga; kontsentratsioon on 1...10 miljonit CD34<sup>+</sup> rakku/ml.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab ka naatriumkloriidi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon.

Infusioonikottide arv:

Rakkude arv kokku: x 10<sup>6</sup>

CD34<sup>+</sup> rakku/kg: x 10<sup>6</sup>

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogiliseks kasutamiseks.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni: {PP KKK AAAA} {hh:mm}

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril 15...30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKNUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud rakke.  
Kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele bioohutuse nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1097/001

**13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOODID JA TOOTEKOODID**

Partii nr:  
Patsiendi ID:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks heaks kiidetud

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Ei kohaldata.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**INFUSIOONIKOTT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Strimvelis 1...10 miljonit rakku/ml infusioonidispersioon.  
Intravenoosne.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni: {PP KKK AAAA} {hh:mm}

**4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOODID JA TOOTEKOODID**

Partii nr:  
Patsiendi ID:  
Koti nr:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

Rakkude arv kokku:     x 10<sup>6</sup>  
CD34<sup>+</sup> rakku/kg:     x 10<sup>6</sup>

**6. MUU**

Ainult autoloogiliseks kasutamiseks.

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile või hooldajale

### Strimvelis 1...10 miljonit rakku/ml infusioonidispersioon

Autoloogne CD34<sup>+</sup> rikastatud rakufraktsioon, mis sisaldab CD34<sup>+</sup> rakke, mida on transdutseeritud inimese ADA kodeerivat cDNA järjestust sisaldava retroviirusvektoriga

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi manustamist teile (või teie lapsele) lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil (või teie lapsel) tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Arst annab teile patsiendi hoiatuskaardi. Lugege seda tähelepanelikult ja järgige seal toodud juhiseid.
- Näidake patsiendi hoiatuskaarti alati oma arstile või meditsiiniõele, kui neid külastate, või kui pöörduate haiglasse.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Strimvelis ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Strimvelis'e manustamist teile (või teie lapsele)
3. Kuidas Strimvelis't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Strimvelis't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Strimvelis ja milleks seda kasutatakse

Strimvelis on sellist tüüpi ravim, mida nimetatakse **geeniteraapiaks**.

Strimvelis't kasutatakse raske haiguse raviks, mille nimetus on adenosindeaminaasi puudulikkusest tingitud raske kombineeritud immuunpuudulikkus ehk **ADA-SCID** (*Adenosine Deaminase-Severe Combined Immune Deficiency*). Selle haiguse puhul ei toimi immuunsüsteem õigesti, et kaitsta organismi infektsioonide eest. ADA-SCID-ga inimeste organism ei tooda piisavalt ensüümi, mida nimetatakse *adenosiindeaminaasiks* (*ADA*), sest selle tootmise eest vastutav geen on vigane.

Strimvelis't kasutatakse ADA-SCID raviks juhul, kui puudub sobiv pereliige, kes saaks siirdamiseks loovutada luuüdi tüvirakke.

Strimvelis valmistatakse spetsiaalselt iga patsiendi jaoks, kasutades patsiendi enda luuüdi rakke. Luuüdi tüvirakkudesse sisestatakse uus geen, et tagada ADA tootmine.

Strimvelis't manustatakse veeniinfusiooni teel (tilgutatakse veeni). Lisateabe saamiseks, mis toimub enne ravi ja ravi ajal, vt lõik 3 „Kuidas Strimvelis't manustatakse“.

## 2. Mida on vaja teada enne Strimvelis'e manustamist teile (või teie lapsele)

### Osadele inimestele Strimvelis ei sobi

Strimvelis't ei tohi manustada, kui teie (või teie laps):

- olete selle ravimi mis tahes koostisosade (*loetletud lõigus 6*) suhtes **allergiline**.
- teil on või on olnud teatud tüüpi **vähk**, mida nimetatakse *leukeemiaks* või *müelodüsplasiaks*.
- olete positiivne **HIV või mõne muu infektsiooni** suhtes (arst oskab teile selles osas nõu anda).
- olete juba saanud **geeniteraapiat**.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi manustamist teile (või teie lapsele) pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Strimvelis valmistatakse spetsiaalselt patsiendi enda rakkudest. Seda ei tohi kunagi manustada kellelegi teisele.

Uue geeni sisestamine DNA-sse võib põhjustada leukeemiat. Teiste haiguste (mitte ADA-SCID) geeniteraapia kliinilistes uuringutes on mõnedel patsientidel tekkinud leukeemia või muud verevähid. Seda ei ole täheldatud ühelgi Strimvelis'ega ravitud patsiendil, kuid pikaajalise järelkontrolli käigus soovitatakse arstil jälgida teid (või teie last) võimalike leukeemianähtude suhtes.

Pärast teie (või teie lapse) ravi Strimvelis'ega ei saa teie ega teie laps mitte kunagi tulevikus doonorina verd, organeid või kudesid loovutada, sest Strimvelis on geeniteraapia preparaat.

### Kui Strimvelis-ravi ei saa lõpuni viia

Teatud juhtudel ei pruugi olla võimalik planeeritud Strimvelis-raviga edasi minna. Sellel võib olla mitmeid põhjuseid, näiteks:

- kui ravimi valmistamiseks rakkude võtmise ajal ilmnes probleem;
- kui ravimi valmistamiseks ei olnud piisavalt õiget tüüpi rakke;
- kui ravim saastus valmistamise käigus;
- kui tekkis viivitus ravimi jõudmisel haiglasse, kus ravi läbi viiakse.

Sellistel juhtudel manustab arst teile (või teie lapsele) asendustüvirakke, kasutades enne ravi alustamist kogutud ja säilitatud varuproovi (*vt ka lõik 3 „Kuidas Strimvelis't manustatakse“*).

### Te võite vajada muud ravi

Enne kasutamist tehakse Strimvelis'ega erinevaid teste. Kuna ravim manustatakse varsti pärast valmistamist, ei ole ravimi manustamise ajal mõnede nimetatud testide lõplikud tulemused veel teada. Kui testid näitavad midagi, mis võib mõjutada teid (või teie last), määrab arst teile vajaliku ravi.

### Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arstiga. Strimvelis't ei tohi manustada raseduse ajal. Kui võite jääda rasedaks, peate ravi ajal ja vähemalt 6 kuud pärast ravi kasutama rasestumisvastast barjäärimeetodit (nt kondoomi).

Strimvelis't ei tohi manustada imetamise ajal. Ei ole teada, kas Strimvelis'e koostisosad erituvad rinnapiima.

### Strimvelis sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab ligikaudu 3,5 mg naatriumi milliliitri kohta. Sellega tuleb arvestada patsientide puhul, kes on piiratud naatriumisaldusega dieedil.

### 3. Kuidas Strimvelis't manustatakse

Strimvelis't manustatakse veeniinfusiooni teel (tilgutatakse veeni). Seda saab manustada ainult spetsiaalses haiglas ja arsti poolt, kellel on ADA-SCID-ga patsientide ravimise ja sellist tüüpi ravimi kasutamise kogemus.

Strimvelis't saab valmistada ainult juhul, kui arst saab patsiendi luuüdist koguda piisavalt õiget tüüpi rakke.

**Enne Strimvelis'e valmistamist** teeb arst analüüsid veendumaks, et teie (või teie laps) ei kannata teatud infektsioone (vt lõik 2).

#### Kogutakse kaks proovi

Enne kavandatud ravi kogub arst kaks luuüdi tüvirakkude proovi:

- **varuproovi** vähemalt 3 nädalat varem. Seda säilitatakse manustamiseks patsientidele asendustüvirakkudena juhul, kui Strimvelis't ei saa manustada või see ei toimi (vt „*Kui Strimvelis-ravi ei saa lõpuni viia*“ lõigus 2)
- **raviproovi** 4...5 päeva varem. Seda kasutatakse Strimvelis'e valmistamiseks, viies rakkudesse uue geeni.

#### Enne Strimvelis-ravi ja ravi ajal

Millal	Mida tehakse	Miks
Vähemalt 3 nädalat enne ravi	Kogutakse tüvirakkude <b>varuproov</b>	säilitatakse tagavaraks (vt <i>eespool</i> )
Umbes 4...5 päeva enne ravi	Kogutakse tüvirakkude <b>raviproov</b>	Strimvelis'e valmistamiseks (vt <i>eespool</i> )
3 päeva ja 2 päeva enne ravi	Ravimit nimega <b>busulfaan</b> manustatakse kahel päeval neli korda ööpäevas (kokku 8 annust)	et valmistada luuüdi ette Strimvelis'e manustamiseks
Umbes 15...30 minutit enne ravi	Võidakse manustada <b>antihistamiinset ravimit</b>	et vähendada infusiooniga seotud reaktsiooni tekke tõenäosust
Strimvelis't manustatakse...	veeniinfusiooni teel. See kestab umbes 20 minutit	

### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kõrvaltoimed, mis on märgitud tärniga (\*), võivad olla seotud busulfaaniga.

#### Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad ilmned **rohkem kui ühel inimesel 10-st**:

- nohu või ninakinnisus (*allergiline riniit*);
- vilistav hingamine, hingamisraskus (*astma*);
- põletikuline sügelev nahk (*atoopiline dermatiit, ekseem*);
- kehatemperatuuri tõus (*palavik*);
- kilpnäärme vaegtalitus (*hüpotüreos*);



- kõrge vererõhk (*hüpertensioon*)\*;
- punaste või valgete vereliblede arvu vähenemine (*aneemia, neutropeenia*)\*;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine\*;
- *tuumavastaste antikehade* positiivne tulemus vereanalüüsis.

Kui teil on küsimusi sümptomite või kõrvaltoimete kohta või kui teil esineb ükskõik milline sümptom, **pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.**

### Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad ilmned **kuni ühel inimesel 10-st**. Need on kõik põhjustatud immuunsüsteemi üleaktiivsusest ja organismi enda kudede ründamisest.

- punased või punakaslillad täpid nahal, nahaalune verejooks (*immuunne trombotsütopeeniline purpur*);
- kilpnäärme põletik (*autoimmuunne türeoidiit*);
- nõrkus ja valu jalgades ja kätes (*Guillain-Barré sündroom*);
- maksapõletik (*autoimmuunne hepatiit*);
- vererakude arvu langus (*autoimmuunne hemolüütiline aneemia, autoimmuunne aplastiline aneemia*);
- *neutrofiilide tsütoplasma vastaste antikehade ja silelihaste antikehade* positiivne tulemus vereanalüüsis.

Kui teil on küsimusi sümptomite või kõrvaltoimete kohta või kui teil esineb ükskõik milline sümptom, **pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.**

### Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Strimvelis't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega (kuupäeva ja kellaega (EXP)), mis on märgitud konteineri sildil ja infusioonikoti sildil.

Hoida temperatuuril 15...30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Kuna seda ravimit manustab vastava ettevalmistuse saanud arst, on ta vastutav preparaadi õige äraviskamise eest. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Strimvelis sisaldab

- Toimeaine on autoloogne (patsiendi enda) CD34<sup>+</sup> rikastatud rakufraktsioon, mis sisaldab CD34<sup>+</sup> rakke, mida on transdutseeritud inimese ADA kodeerivat cDNA järjestust sisaldava retroviirusvektoriga. Kontsentratsioon on 1...10 miljonit CD34<sup>+</sup> rakku/ml.
- Teine koostisosa on naatrium (*vt lõik 2, Strimvelis sisaldab naatriumi*).

## **Kuidas Strimvelis välja näeb ja pakendi sisu**

Strimvelis on hägune kuni selge, värvitu kuni roosa rakkude infusioonidispersioon, mis on ühes või mitmes infusioonikotis. Infusioonikotid on suletud konteineris.

### **Müügiloo hoidja**

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

### **Tootja**

MolMed SpA  
58 Via Olgettina  
20132  
Milan  
Itaalia

### **Infoleht on viimati uuendatud**

### **Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.  
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

---

### **Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**

Strimvelis transporditakse otse meditsiinasutusse, kus infusioon toimub. Infusioonikott(-kotid) pannakse suletud väliskonteinerisse. Kotte peab hoidma väliskonteineris kuni kasutamiseni.

Strimvelis on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks. Enne infusiooni tuleb kontrollida, kas patsiendi isikuandmed vastavad olulistele ainukordsetele patsiendi andmetele infusioonikotil(-kottidel) ja/või väliskonteineril.

Liigutage infusioonikotti ettevaatlikult, et rakkude agregaadid eralduksid; manustamiseks kasutada filtriga transfusioonisüsteemi, et eemaldada allesjäänud agregaadid.

Pärast manustamist tuleb koti läbi loputamiseks kasutada füsioloogilise lahusega täidetud 50 ml süstalt.

See ravimpreparaat sisaldab geneetiliselt muundatud rakke. Järgida tuleb kohalikke kehtivaid bioohutuse nõudeid.

Strimvelis't ei testita ülekantavate haigustekitajate suhtes. Strimvelis't käsitsevad tervishoiutöötajad peavad seetõttu rakendama vajalikke ettevaatusabinõusid, et vältida nakkushaiguste võimalikku ülekannet.

Tööpinnad ja materjal, mis võivad olla Strimvelis'ega kokku puutunud, tuleb puhastada sobiva desinfitseeriva vahendiga.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele bioohutuse nõuetele.