

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Strimvelis 1-10 milijonų ląstelių/ml infuzinė dispersija.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Autologinėmis CD34⁺ ląstelėmis praturtinta frakcija, kurioje yra CD34⁺ ląstelių su transdukuotu retrovirusų vektoriumi, koduojančiu žmogaus adenozindeaminazės (ADA) cDNR seką, išskirta iš žmogaus kraujodaros kamieninių ląstelių ar kaulų čiulpų kamieninių (CD34⁺) ląstelių.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Galutinį vaistinį preparatą sudaro vienas ar daugiau etilenvinilacetato (EVA) maišeliai kuriuose yra autologinėmis CD34⁺ ląstelėmis praturtinta frakcija, kurioje yra CD34⁺ ląstelių su transdukuotu retrovirusų vektoriumi, koduojančiu žmogaus ADA cDNR seką.

Kiekybinė informacija apie CD34⁺ ląstelių skaičių/kg ir bendrą ląstelių kiekį vaistiniame preparate yra nurodyta kiekvienos serijos ženklime. Koncentracija yra 1-10 milijonų CD34⁺ ląstelių/ml.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Viename vaistinio preparato mililitre yra 0,15 mmol natrio (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinė dispersija.

Drumsta ar skaidri, bespalvė ar rožinės spalvos ląstelių dispersija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Strimvelis skirtas gydyti pacientams, kuriems yra diagnozuotas sunkus kombinuotasis imunodeficitas dėl adenozindeaminazės trūkumo (angl. *Adenosine Deaminase Severe Combined Immunodeficiency*, ADA-SCID), kuriems nėra kamieninių ląstelių donoro, turinčio tinkamą žmogaus leukocitų antigeną (angl. *human leukocyte antigen*, HLA) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Strimvelis turi būti suleistas specializuotame transplantologijos centre gydytojo, turinčio ankstesnės pacientų, kuriems yra ADA-SCID, gydymo ir priežiūros bei autologinių CD34⁺ *ex vivo* genų terapijos vaistinių preparatų vartojimo patirties. Strimvelis galima suleisti tik aptarus tai su pacientu ir (arba) jo šeima. Numatoma, kad pacientai bus įtraukti į stebėjimo po gydymo registrą ir bus ilgą laiką stebimi.

Reikia paimti atsarginę CD34⁺ kamieninių ląstelių porciją, kurioje būtų ne mažiau kaip 1 milijonas CD34⁺ ląstelių/kg. Šią porciją iš paciento reikia paimti likus ne mažiau kaip 3 savaitėms iki gydymo Strimvelis. Kamieninių ląstelių atsargų reikia tam, kad jas būtų galima naudoti kaip gelbėjimo gydymą tais atvejais, kai nepavyksta pagaminti vaistinio preparato, persodinimas yra neveiksmingas arba pasireiškia ilgalaikė kaulų čiulpu aplazija po gydymo Strimvelis.

Turi būti įmanoma gauti porciją su pakankamu paciento CD34⁺ ląstelių kiekiu, iš kurio būtų galima išskirti mažiausiai 4 milijonus grynų CD34⁺ ląstelių/kg, būtinų Strimvelis gamybai.

Strimvelis yra skirtas tik autologiniam vartojimui (žr. 4.4 skyrių).

Prieš infuziją reikia įsitikinti, kad paciento tapatybė atitinka pagrindinę unikalią informaciją apie pacientą ant Strimvelis infuzijų maišelio (maišelių) ir (arba) talpyklės (žr. 4.4 ir 6.6 skyrius).

Paruošiamasis gydymas

Iki Strimvelis vartojimo likus trims dienoms, rekomenduojama dvi dienas iš eilės kas 6 valandas leisti 0,5 mg/kg busulfano dozę į veną. Visa busulfano dozė yra 4 mg/kg, kurią reikia padalyti į 8 dozes po 0,5 mg/kg. Kiekvieną dieną po pirmosios dozės sulėidimo reikia matuoti busulfano koncentracijas plazmoje, tinkamu metodu imant kraujo mėginių serijas. Jeigu busulfano plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreive (angl., *the area under the curve, AUC*) yra didesnis kaip 4 000 nanogramų/ml*val. (974 μmol/l*min), dozę reikia atitinkamai sumažinti, atsižvelgiant į *AUC*.

Premedikacija

Likus 15-30 minučių iki Strimvelis infuzijos, rekomenduojama suleisti į veną antihistamininio vaistinio preparato dozę.

Dozavimas

Strimvelis rekomenduojamų dozių ribos yra nuo 2 iki 20 milijonų CD34⁺ ląstelių/kg.

Jeigu vaistiniame preparate yra mažiau kaip 2 milijonai CD34⁺ ląstelių/kg, gydantysis gydytojas turi nuspręsti, ar tęsti vartojimą, įvertinęs individualų naudos ir rizikos santykį. Pastebėta, kad klinikinių tyrimų metu gydant vaistiniu preparatu, kuriame buvo < 2 milijonų CD34⁺ ląstelių/kg, paciento gydymas buvo neveiksmingas.

Strimvelis turi būti suleistas tik vieną kartą.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Strimvelis nėra skirtas vartoti vyresniems kaip 65 metų pacientams ir tyrimai su šios amžiaus grupės pacientais neatlikti.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Strimvelis vartojimas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, netirtas. Numatoma, kad dozės keisti neprireiks.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Strimvelis vartojimas pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, netirtas. Numatoma, kad dozės keisti neprireiks.

Vaikų populiacija

Strimvelis saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 mėnesių kūdikiams ir vyresniems kaip 6 metų ir 1 mėnesio vaikams neištirti (žr. 4.4 skyrių). Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Strimvelis reikia suleisti infuzijos į veną būdu.

Reikia naudoti kraujo perpylimo rinkinį su filtru. Reikia naudoti tik filtrus, kurie skirti naudoti su kraujo perpylimo rinkiniais, kad būtų išvengta nepageidautino ląstelių pašalinimo iš vaistinio preparato.

Infuziją reikia leisti ne greičiau kaip po 5 ml/kg/val. Infuzija suleidžiama per maždaug 20 minučių laikotarpį (žr. 6.6 skyrių). Suleidus vaistinį preparatą, maišelį reikia praskalauti švirkštu suleidus į jį 50 ml fiziologinio tirpalo.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Vaistiniame preparate yra genetiškai modifikuotų ląstelių. Reikia laikytis vietinių biologinio saugumo gairių, taikomų tokiems vaistiniams preparatams (žr. 6.6 skyrių).

Strimvelis yra nepatikrintas dėl užkrečiamųjų ligų sukėlėjų. Sveikatos priežiūros specialistai, kurie dirba su Strimvelis, turi imtis tinkamų atsargumo priemonių, kad išvengtų galimo užsikrėtimo infekcinėmis ligomis.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Esama arba buvusi leukemija ar kaulų čiulpų displazija.

Teigiamas žmogaus imunodeficito virusų (ŽIV) arba bet kurio kito užkrečiamųjų infekcinių ligų sukėlėjo, nurodyto dabartinėje ES Ląstelių ir audinių direktyvoje, nustatymo mėginys arba buvimas prieš kaulų čiulpų audinio paėmimą.

Anksčiau buvo taikyta genų terapija.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Strimvelis yra skirtas tik autologiniam vartojimui ir jokiais atvejais negali būti paskirtas jokiame kitame pacientui, išskyrus tikrąjį CD34⁺ ląstelių donorą.

Kai kuriais atvejais pacientas gali negalėti vartoti Strimvelis dėl su gamyba susijusių priežasčių. Paskelbus apie tai, gydančiajam gydytojui gali tekti atitinkamai keisti paciento gydymo programą (t. y. nutraukti paruošiamąjį gydymą busulfanu ir [arba] skirti gydymą atsargine kamieninių ląstelių porciją, jeigu tinka).

Antrasis kokybės kontrolės įvertinimo etapas yra galimas tik suleidus vaistinio preparato infuziją. Jeigu po Strimvelis infuzijos yra nustatomos kliniškai reikšmingos kokybės problemos (pvz., specifikacijos neatitinkantys rodmenys), apie tai bus pranešta gydančiajam gydytojui. Gydytojas turi atitinkamai stebėti ir (arba) gydyti pacientą.

Strimvelis reikia atsargiai vartoti vyresniems kaip 6 metų ir 1 mėnesio ar jaunesniems kaip 6 mėnesių pacientams, nes nėra tokio amžiaus pacientų klinikinių tyrimų duomenų. Iš vyresnių pacientų paprastai neįmanoma paimti didelio kiekio CD34⁺ ląstelių, o tai gali reikšti, kad vyresnių pacientų gydyti negalima. Veiksminga T ląstelių gamyba po Strimvelis pavartojimo greičiausiai irgi priklauso nuo likutinės užkrūčio liaukos funkcijos, kuri vyresnių vaikų organizme gali būti sutrikusi. Reikia atidžiai apsvarstyti Strimvelis vartojimo vyresniems nei tie, kurie buvo tirti klinikiniuose tyrimuose

pacientams galimybes ir skirti tik išskirtiniais atvejais, kai visos kitos pagrįstos gydymo galimybės jau yra išnaudotos.

Pacientai, kurių pirmiau atlikti hepatito C mėginiai buvo teigiami, gali būti gydomi Strimvelis įrodžius, kad nėra ilgalaikės infekcijos naudojant nukleorūgščių testą su 15 tarptautinių vienetų / ml ar mažesne kiekybinio nustatymo riba. Turi būti neigiami ne mažiau kaip 3 iš eilės tyrimų duomenys per ne trumpesnę kaip 4 savaitių laikotarpį po hepatito C gydymo pabaigos ir paskutinysis tyrimas turi būti atliktas likus ne mažiau kaip 3 paroms iki ląstelių paėmimo.

Strimvelis reikia atsargiai vartoti pacientams, kurių yra padidėjęs jautrumas aminoglikozidams arba jaučio serumo albuminui.

Apie leukemijos ar kaulų čiulpų displazijos atvejus po gydymo Strimvelis pranešta nebuvo. Vis dėlto, įterpus vektorių chromosomų srityse, kurios pirmiau buvo susijusios su leukemija panašių Viskoto-Aldricho (*Wiskott-Aldrich*) sindromo genų terapijos tyrimų metu, buvo diagnozuotas su X chromosoma susijęs sunkus kombinuotasis imunodeficitas (X SKID) ar lėtinė granulominė liga. Buvo nustatyta, kad retrovirusų įsiterpimo vietos (RIV) yra greta CCND2 ir LMO2 arba jų struktūroje, todėl gali būti leukeminės transformacijos po gydymo Strimvelis rizika. Rekomenduojamas ilgalaikis pacientų stebėjimas, jiems apsilankant bent vieną kartą per metus pirmuosius vienuolika metų bei praėjus 13 ir 15 metų po gydymo Strimvelis, įskaitant bendrą kraujo tyrimą su leukograma, biocheminį tyrimą ir skydliaukės stimuliuojančiojo hormono tyrimą.

Ilgalaikis poveikis ir atsako į Strimvelis trukmė gydant ADA-SCID nežinomi (žr. 5.1 skyrių).

Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia sunkios ar sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltos infekcinės ligos, imuninės sistemos atsistatymo rodmenis ir pakeičiamosios terapijos imunoglobulinu į veną (Ig i.v.) poreikį. Jeigu nėra atsako, gydytojui prižiūrint, rekomenduojama pradėti kitokį ADA-SCID gydymą.

Buvo nesėkmingo gydymo Strimvelis atvejų. Kai kurie pacientai turėjo atnaujinti ilgalaikę fermentų pakeičiamąją terapiją ir (arba) jiems buvo persodintos kamieninės ląstelės (žr. 5.1 skyrių).

Neimunologiniai ADA-SCID požymiai gali nereaguoti į Strimvelis.

Strimvelis imunogeniškumo tyrimų neatlikta.

Pacientams gali pasireikšti autoimuninių reakcijų. 67 % (12 iš 18) Strimvelis gydytų pacientų organizme atsirado arba autoimuninių antikūnų, arba kitų klinikinių apraiškų (pvz.: autoimuninė trombocitopenija, autoimuninė aplazinė anemija, autoimuninis hepatitas, Gijeno-Bare [*Guillain-Barré*] sindromas) (žr. 4.8 skyrių).

Strimvelis gydyti pacientai bet kuriuo laiku ateityje negali būti kraujo, organų, audinių ar ląstelių donorais persodinimo atvejais. Ši informacija yra nurodyta įspėjamojoje paciento kortelėje.

Po gydymo Strimvelis pagerėjo T limfocitų (CD3⁺) ir NK (CD56⁺) ląstelių skaičiai. Rodmenų mediana praėjus 3 metams po genų terapijos buvo žemiau normalių rodmenų ribos. Rekomenduojamas tolimesnis stebėjimas. Buvo pranešta apie odos papilomų, nenormalios serumo baltymų elektroforezės atvejus ir po vieną lipofibromos, plaučių darinio ir T ląstelių V beta receptorių sumažėjimo atvejį. Priežastinis ryšys su vaistinio preparato vartojimu neįrodytas.

Buvo pranešta apie nepageidaujamus reiškinius, susijusius su centrinės venos kateteriais (CVK, pavyzdžiui: sunkios CVK infekcijos ir įtaiso trombozė). Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia galimi su kateteriu susiję reiškiniai.

Natrio kiekis

Viename šio vaistinio preparato mililitre yra 0,15 mmol natrio. Į tai būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis paciento maiste.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Nesitikima, kad Strimvelis sąveikautų su kepenų citochromo P 450 izofermentais arba vaistų nešikliais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Kadaigi Strimvelis bus vartojamas po paruošiamojo gydymo busulfanu, vaisingos pacientės turi naudoti patikimą barjerinės kontracepcijos metodą Strimvelis vartojimo metu ir paskui bent 6 mėnesius po gydymo.

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie vartojimą nėštumo metu nėra. Toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų neatlikta.

Strimvelis neturi būti vartojama nėštumo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar Strimvelis išsiskiria į motinos pieną. Motinų vartojamo Strimvelis poveikis žindomam kūdikiui netirtas.

Strimvelis neturi būti vartojama kūdikį žindančioms motinoms.

Vaisingumas

Duomenų apie Strimvelis poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Poveikis vyrų ar moterų vaisingumui su gyvūnais atliktų tyrimų metu tirtas nebuvo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Strimvelis nesukelia ilgalaikio poveikio gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus arba šiuos gebėjimus veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Buvo įvertintas Strimvelis saugumas 18 tiriamųjų, kurių stebėjimo trukmės mediana yra 7 metai.

Atsižvelgiant į mažą pacientų populiaciją ir kohortos dydį, nepageidaujamos reakcijos lentelėje nepateikia išsamios informacijos apie šių reiškinių pobūdį ir dažnį. Sunkios nepageidaujamos reakcijos yra autoimuninės reakcijos (pvz.: autoimuninė hemolizinė anemija, autoimuninė aplazinė anemija, autoimuninis hepatitas, autoimuninė trombocitopenija, *Guillain Barré* sindromas).

Nepageidaujama reakcija, apie kurią buvo pranešta dažniausiai, buvo karščiavimas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos toliau pagal *MedDRA* organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujimų sutrikimų dažnis apibūdinamas taip:

labai dažni ($\geq 1/10$),

dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

Nepageidaujamos reakcijos kiekvienoje dažnio grupėje yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasės	Labai dažni	Dažni
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija ^a Neutropenija ^a	Autoimuninė hemolizinė anemija, autoimuninė aplazinė anemija, autoimuninė trombocitopenija
Endokrininiai sutrikimai	Hipotirozė	Autoimuninis tiroiditas
Nervų sistemos sutrikimai		<i>Guillain-Barré</i> sindromas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija ^a	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąšto ir tarpuplaučio sutrikimai	Astma, alerginis rinitas	
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai		Autoimuninis hepatitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Atopinis dermatitas, egzema	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas	
Tyrimai	Kepenų fermentų suaktyvėjimas ^a , teigiamas antinuklearinių antikūnų (ANA) mėginys	Teigiami citoplazminių antikūnų prieš neutrofilus tyrimo duomenys, teigiami antikūnų prieš lygiuosius raumenis tyrimo duomenys

^a Manoma, kad šios nepageidaujamos reakcijos gali būti susijusios su paruošiamuoju gydymu busulfanu.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Imuninės sistemos funkcijos atsistatymas

Manoma, kad visos lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos (išskyrus tas, kurios yra susijusios su busulfano vartojimu) yra susijusios su imuninės sistemos funkcijos atsistatymu (dėl jų pobūdžio ir atsiradimo laiko). Apie šias tiriamiesiems pasireiškusias autoimunines nepageidaujamas reakcijas buvo pranešta po genų terapijos. Apie daugumą reakcijų buvo pranešta per 3 mėnesių – 3 metų stebėjimo laikotarpį ir dauguma jų išnyko, išskyrus hipotirozė ir teigiamą ANA mėginį. Be to, apie lentelėje nurodytas su alergija susijusias nepageidaujamas reakcijas dažniausiai buvo pranešta per 3 mėnesių – 3 metų stebėjimo laikotarpį.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų duomenų apie Strimvelis perdozavimą nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunostimuliatoriai, kiti imunostimuliatoriai, ATC kodas – **dar nepriskirtas**.

Veikimo mechanizmas

Po infuzijos CD34⁺ ląstelės patenka į kaulų čiulpus ir papildo kraujodaros sistemą ląstelėmis, kurios ekspresuoja farmakologiškai aktyvų ADA fermento kiekį.

Tikimasi, kad sėkmingai prigijus ląstelėms paciento organizme, vaistinio preparato poveikis išliks visą gyvenimą.

Farmakodinaminis poveikis

Genetiškai modifikuotų ląstelių periferiniame kraujyje procentinės dalies mediana praėjus vieneriems metams ir 3 metams po gydymo buvo: CD19⁺ ląstelių – atitinkamai 28 % (kitimo sritis: 6 %-92 %) ir 30 % (kitimo sritis: 8 %-101 %), o CD3⁺ ląstelių – atitinkamai 73 % (kitimo sritis: 20 %-100 %) ir 67 % (kitimo sritis: 39 %-82 %).

Transfekuotas genas lemia ADA ekspresijos padidėjimą. Praėjus vieneriems metams po gydymo, ADA aktyvumo (mononuklearų adenozindeaminazės) mediana periferinio kraujo limfocituose buvo 181,2 (kitimo sritis: 42,1-1 678,2) nmol/val./mg baltymo, palyginti su pradine mediana 80,6 (kitimo sritis: 30,5-92,3) nmol/val./mg baltymo. Padidėjęs ADA aktyvumas buvo palaikomas per visą 3 metų stebėjimo laikotarpį.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Iš viso 18 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas ADA-SCID, buvo gydyti Strimvelis vieno atviro pagrindžiamojo tyrimo (AD1115611, N = 12), dviejų ankstyvųjų atvirųjų bandomųjų tyrimų (AD1117054/AD1117056, N = 3) ir „paskutinės vilties/labdaringos“ vaistų programos (angl. *compassionate use program*) (AD1117064, N = 3) metu. Tyrimų metu buvo įvertintos Strimvelis dozės nuo 0,9 milijonų iki 18,2 milijonų CD34⁺ ląstelių/kg ribose. Visiems pacientams prieš genų terapiją buvo skirtas paruošiamasis gydymas busulfanu, dauguma pacientų prieš CD34⁺ infuziją per 2 dienas iš eilės suvartojo visą 4 mg/kg dozę į veną. Keturi tiriamieji pirmiau buvo patyrę nesėkmingą haploidentiško donoro kamieninių ląstelių persodinimą ir 15 iš 18 tiriamųjų pirmiau buvo taikyta pakeičiamoji fermentų terapija polietilenglikoliu modifikuota jaučio adenozindeaminaze (PEG ADA). Pacientai, kurie pirmiau buvo gydyti PEG ADA, šį gydymą nutraukė likus 10-22 dienoms iki Strimvelis terapijos. Programoje dalyvaujančių tiriamųjų amžiaus mediana buvo 1,7 metų (kitimo sritis: nuo 0,5 iki 6,1) ir 61 % tiriamųjų buvo vyriškos lyties. Aštuoniasdešimt trys procentai tiriamųjų buvo baltaodžiai (56 % kaukaziečių/europidų palikuonys ir 28 % arabų/Šiaurės afrikiečių palikuonys), 11 % afroamerikiečiai/afrikiečiai ir 6 % azijiečiai.

Pagrindžiamuosiuose tyrimuose gydyti pacientai

Strimvelis veiksmingumas buvo įvertintas 3 metus trukusio atvirojo perspektyviojo tyrimo, kuriame dalyvavo vaikai, neturintys brolių ar seserų, kurie galėtų būti tinkamais pagal HLA kamieninių ląstelių

donorais, arba tinkamai nereagavę į PEG ADA, arba netoleravę tokio gydymo, arba neturęję galimybių taip gydytis.

Pacientų, kurie buvo gydyti pagrindžiamųjų tyrimų metu, duomenys po trijų metų yra pateikti 1 lentelėje. Gydymas Strimvelis lėmė 100 % išgyvenamumą praėjus 3 metams po terapijos, susirgimo sunkiomis infekcinėmis ligomis dažnio sumažėjimą, T limfocitų (CD3⁺) padaugėjimą ir visiems tiriamiesiems išmatuoti deoksiadenozino nukleotido koncentracijų veninio kraujo eritrocituose (*RBC dAXP*) rodmenys po pradinės patikros buvo mažesni už patologines koncentracijas (> 100 nmol/ml).

1 lentelė. Numatytos gydyti (ITT) populiacijos pacientų pagrindžiamojo tyrimo duomenys po 3 metų *

Vertinamoji baigtis	Pradinis rodmuo / paruošiamojo gydymo metu ^a	Treti metai / 3 metai po gydymo ^b
Išgyvenimas n %	Duomenys nebūtinai	12 100 %
Sunkios infekcijos n sunkių infekcijų dažnis per asmens stebėjimo metus (95 % pasikliautinis intervalas)	12 1,10 (0,74-1,58)	12 0,429 ^c (0,24-0,72)
T-limfocitų (x 10 ⁶ /l) n mediana (kitimo sritis)	11 88,0 (19-2 718)	11 828,0 (309-2 458)
% dalis tiriamųjų, kurių veninio kraujo <i>RBC dAXP</i> rodmuo po gydymo Strimvelis yra < 100 nmol/ml ^d n %	Duomenys nebūtinai ^e	11 100 %

* Įskaitant vieno paciento duomenis, gautus po PEG ADA panaudojimo (≥3 mėnesių gydymo) ar kraujodaros kamieninių ląstelių persodinimo.

^a Remiantis viso laikotarpio prieš gydymą duomenimis apie sunkias infekcines ligas (retrospektyviai surinktus) ir duomenimis apie T limfocitus, gautais pradinio apsilankymo metu. Pacientas Nr. 10 neturėjo pradinio T limfocitų rodmenų.

^b Remiantis 3 metų po gydymo laikotarpio duomenimis apie išgyvenimą ir sunkias infekcines ligas bei apsilankymo po 3 metų duomenimis apie T limfocitus ir *dAXP*. Pacientas Nr. 8 pasitraukė iš tyrimo prieš trečiųjų metų apsilankymą ir todėl nebuvo jo duomenų apie T limfocitus ir *dAXP*.

^c Sunkios infekcinės ligos yra tokios, kurias reikia gydyti ligoninėje arba kurios pailgina gydymo ligoninėje trukmę. Trijų mėnesių gydymo ligoninėje laikotarpis iš karto po genų terapijos į šiuos skaičiavimus įtrauktas nebuvo.

^d *dAXP* = *dAMP* + *dADP* + *dATP*. *dATP* duomenys yra pagrįsti tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas po genų terapijos ir atitiko tinkamos metabolinės detoksifikacijos apibrėžimą, procentinės dalies duomenų analize, todėl pradiniai rodmenys nepateikiami.

^e Pradedant tyrimą, 9 iš 11 (82 %) pacientų *dATP* rodmuo buvo < 100 nmol/ml. Visi šie pacientai pirmiau buvo vartoję PEG ADA.

T ląstelių funkcija. Remiantis pagrindžiamųjų tyrimų metu gydytų pacientų duomenimis, buvo parodyta, kad T ląstelių proliferacija kaip atsakas į stimuliavimą pasireiškė vartojant anti-CD3 antikūnus (mediana 62 629 cpm, kitimo sritis: nuo 4 531 iki 252 173) ir fitohemaglutinimą (mediana 140 642 cpm, kitimo sritis: nuo 11 119 iki 505 607) per vienerius metus po genų terapijos ir toks

atsakas buvo palaikomas trejus metus. Duomenys apie tai, kad periferinio kraujo limfocituose per pirmuosius metus padaugėja T ląstelių receptorių žiedinių fragmentų (angl. *T-cell receptor excision circles, TREC*), palyginti su pradiniu rodmeniu (mediana 141, kitimo sritis: nuo 56 iki 1 542 kopijų/100 ng DNR), ir jie išsilaiko trejus metus po gydymo, kaip ir tai, jog visų tiriamųjų mėginiuose vienu ar daugiau laiko momentų po genų terapijos buvo aptinkamos polikloninės V beta grandinės, yra papildomi palankūs įrodymai, kad atsiranda funkcinės T ląstelės.

B ląstelių funkcija. Visiems 12 tiriamųjų, gydytų pagrindžiamųjų tyrimų metu, buvo skirta Ig i.v. terapija patikros metu ir 7 tiriamieji (58 %) nutraukė Ig i.v. vartojimą per 0-3 metų stebėjimo po genų terapijos laikotarpį.

Ilgalaikis stebėjimas

Visų 12 tiriamųjų, gydytų pagrindžiamųjų tyrimų metu, o taip pat ir 18 tiriamųjų, kurių duomenys buvo integruotai analizuojami, buvo nustatytas 100 % išgyvenamumas, stebėjimo trukmės mediana – maždaug 7 metai. Išgyvenamumas be intervencijų (apibūdinamas išgyvenamumu be būtinybės skirti ilgalaikį [≥ 3 mėnesių] gydymą PEG ADA arba persodinti kamienines ląsteles) pagrindžiamojo tyrimo populiacijoje buvo 92 % (11 iš 12 tiriamųjų) (populiacijoje, kurios duomenys buvo integruotai analizuojami – 82 % [14 iš 17 tiriamųjų]). Vienas tiriamasis, gydytas pagrindžiamojo tyrimo metu, neturėjo PEG ADA vartojimo atnaujinimo duomenų, todėl buvo pašalintas iš išgyvenimo be intervencijų populiacijos. Trys tiriamieji ilgą laiką vartojo PEG ADA (ilgiau kaip 3 mėnesius nepertraukiamai). Dviem iš šių tiriamųjų vėliau buvo persodintos kamieninės ląstelės, atitinkančios pagal giminystės požymį, o vienam ir toliau buvo tęsiamas ilgalaikis gydymas PEG ADA. Kitam tiriamajam prireikė trumpalaikio gydymo PEG ADA dėl autoimuninio reiškinių (žr. 4.4 skyrių).

Remiantis pagrindžiamųjų tyrimų metu gydytų pacientų duomenimis, sergamumas sunkiomis infekcinėmis ligomis stebėjimo laikotarpiu mažėjo (2 lentelė).

2 lentelė. Sunkių infekcinių ligų dažnis per ekspozicijos tiriamajam metus (pagrindžiamojo tyrimo populiacija) *

Laikotarpis (metais)	Prieš gydymą	Po gydymo								Iš viso
	d/n	0,33-1	> 1-2	> 2-3	> 3-4	> 4-5	> 5-6	> 6-7	> 7-8	
Tiriamųjų skaičius	12	12	11	11	11	11	9	7	3	12
Sunkių infekcinių ligų atvejų skaičius	29	6	3	0	2	0	1	0	0	12
Sunkių infekcinių ligų dažnis per ekspozicijos tiriamajam metus	1,10	0,63	0,27	0,00	0,18	0,00	0,12	0,00	0,00	0,17

* Išskyrus vieno paciento duomenis, kurie buvo surinkti PEG ADA vartojimo metu (≥ 3 gydymo mėnesių) arba persodinus kraujodaros kamienines ląsteles. d/n – duomenys nebūtinai.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Strimvelis yra skirtas autologinei ląstelių terapijai. Atsižvelgiant į Strimvelis prigimtį, įprastų farmakokinetikos, absorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo ir eliminacijos tyrimų atlikti nereikia.

5.3 Ikklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimai neatlikti.

Buvo atliktas 4 mėnesių trukmės biologinio pasiskirstymo tyrimas su pelėmis. Iš sveiko žmogaus virkštelės kraujo išskirtos CD34⁺ ląstelės buvo transfekuotos vektoriumi, kuris naudojamas gaminant Strimvelis, ir suleistos į pelių, kurios gavo paruošiamąjį gydymą busulfanu, veną. Daugumos pelių kraujodaros sistema tyrimo pabaigoje atsistatė. Nedideli žmogaus ląstelių kiekiai ir vektoriaus sekos buvo aptiktos kraujodaroje nedalyvaujančiuose organuose, o tai rodo, kad juose yra kraujo, kuriame yra persodintų žmogaus ląstelių. Nepageidaujamo poveikio išgyvenamumui, kraujo rodmenims ar histopatologinio didžiųjų organų tyrimo duomenims nebuvo, išskyrus kūno masės sumažėjimą ir sėklidžių bei kiaušidžių atrofiją, o tai atitinka poveikį, pasireiškiantį dėl busulfano vartojimo.

Kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta, nes nėra tinkamų eksperimentinių gyvūnų, kurių organizme būtų galima tirti Strimvelis tumorigeninį poveikį dėl negalėjimo pasiekti ilgalaikį persodintų ląstelių prigijimą pelių organizmuose.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

6 valandos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti 15-30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

50 ml etilenvinilacetato (EVA) infuzijų maišelis su *Luer* tipo jungiamuoju smaigaliu, uždengtu *Luer Lock* tipo dangteliu, supakuotas į daugkartinio naudojimo išorinę talpyklę.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Strimvelis pristatomas tiesiai į gydymo įstaigą, kurioje bus leidžiama infuzija. Infuzijų maišelis (maišeliai) yra įdėtas (įdėti) į uždarytą išorinę talpyklę. Maišelius reikia laikyti išorinėje talpyklėje iki tol, kol bus pasiruošta vartojimui.

Strimvelis skirtas tik autologiniam vartojimui. Prieš infuziją reikia įsitikinti, kad paciento tapatybė atitinka pagrindinę unikalą informaciją apie pacientą ant vidinės ir (arba) išorinės talpyklių.

Infuzijų maišelį reikia švelniai pakratyti, kad išsisklaidytų bet kokios ląstelių sankaupos, ir suleisti, naudojant kraujo perpylimo rinkinį su filtru, kad būtų pašalintos visos likusių ląstelių sankaupos.

Šiame vaistiniame preparate yra genetiškai modifikuotų ląstelių. Reikia laikytis vietinių biologinio saugumo gairių (žr. 4.2 skyrių).

Strimvelis yra nepatikrintas dėl užkrečiamųjų ligų sukėlėjų. Sveikatos priežiūros specialistai, kurie dirba su Strimvelis, turi imtis tinkamų atsargumo priemonių, kad išvengtų galimo užsikrėtimo infekcinėmis ligomis.

Darbo paviršiai ir medžiagos, kurios galėjo liestis su Strimvelis, turi būti nukenksminti su tinkamomis dezinfekcijos priemonėmis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1097/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2016 m. gegužės 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milan
Italija

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milan
Italija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš įdiegiant Strimvelis į kiekvienos valstybės narės rinką, registruotojas turi susitarti su Nacionalinėmis kompetetingomis institucijomis dėl mokomosios medžiagos tėvams ar globėjams ir sveikatos priežiūros specialistams turinio bei formos, riboto išrašymo ypatybių bei kontroliuojamos

prieigos ar sutikimo vartoti preparatą formos, įskaitant pranešimą spaudai, platinimo sąlygas ir kitus programos aspektus.

Strimvelis bus vartojamas specializuotame transplantologijos centre gydytojų, turinčių ankstesnės pacientų, kuriems yra ADA-SCID, gydymo ir priežiūros bei autologinių CD34⁺ *ex vivo* genų terapijos vaistinių preparatų vartojimo patirties. Prieš pradėdant gydymą, turi būti užpildyta sutikimo vartoti preparatą forma.

Mokomoji medžiaga turėtų atkreipti dėmesį į šias saugumo problemas (pagrindinius elementus): autoimuniniai sutrikimai, netinkamas atsakas į genų terapiją ir piktybiniai navikai dėl insercinės onkogenozės (pvz., leukemija, kaulų čiulpų displazija).

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytą terminą turi įvykdyti šią užduotį.

Aprašymas	Terminas
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT). Siekiant iširti ilgalaikį genų terapijos Strimvelis saugumą ir veiksmingumą, registruotojas turi atlikti ir pateikti duomenis ilgalaikio perspektyviojo, neintervencinio stebėjimo tyrimo, kuriam bus naudojami pacientų, kuriems diagnozuotas sunkus kombinuotasis imunodeficitas dėl adenozeaminazės trūkumo (<i>ADA-SCID</i>), gydytų Strimvelis, registro duomenys. Registruotojas stebės imunogeniškumo, įterpiamosios mutagenozės ir onkogenozės, o taip pat toksinio poveikio kepenims riziką. Registruotojas įvertins angioneurozinės edemos, anafilaksinių reakcijų, sisteminės alergijos reiškinių ir sunkių odos nepageidaujamų reakcijų atsiradimą stebėjimo laikotarpiu, ypač tiems pacientams, kuriems nepavyko pasiekti atsako ir teko skirti fermentų pakeičiamąją terapiją arba persodinti kamienines ląsteles. Be to, registruotojas įvertins išgyvenimo be intervencijų laikotarpį.	Registruotojas turi planingai reguliariai teikti registro pažangos PASP ataskaitas ir pateikti tarpines tyrimo ataskaitas kas 2 metus, kol registras bus baigtas pildyti. Tarpines registro ataskaitas būtina pateikti kas 2 metus. Galutinė klinikinio tyrimo ataskaita turi būti pateikta po penkiasdešimtojo paciento 15 metų stebėjimo vizito; 2037 m. 4-ąjį ketvirtį.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Strimvelis 1-10 milijonų ląstelių/ml infuzinė dispersija.

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Autologinėmis CD34⁺ ląstelėmis praturtinta frakcija, kurioje yra CD34⁺ ląstelių su transdukuotu retrovirusų vektoriumi, koduojančiu žmogaus ADA cDNR seką, koncentracija vaistiniame preparate yra 1-10 milijonų CD34⁺ ląstelių/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra natrio chlorido.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija.

Infuzinių maišelių skaičius:

Iš viso ląstelių: x 10⁶
CD34⁺ ląstelių/kg: x 10⁶

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki: {MMMM mm DD} {hh:mm}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti 15-30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šiame vaistiniame preparate yra genetiškai modifikuotų ląstelių.
Nesuvartotą vaistinį preparatą reikia tvarkyti, laikantis vietinių biologinio saugumo reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1097/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serija:
Paciento ID:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
INFUZIJŲ MAIŠELIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Strimvelis 1-10 milijonų ląstelių/ml infuzinė dispersija.

Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki: {MMMM mm DD} {hh:mm}

4. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serija:

Paciento ID:

Maišelio Nr.:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Iš viso ląstelių: x 10⁶

CD34⁺ ląstelių/kg: x 10⁶

6. KITA

Tik autologiniam vartojimui.

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui ar globėjui

Strimvelis 1-10 milijonų ląstelių/ml infuzinė dispersija

Autologinėmis CD34⁺ ląstelėmis praturtinta frakcija, kurioje yra CD34⁺ ląstelių su transdukuotu retrovirusų vektoriumi, koduojančiu žmogaus ADA cDNR seką

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami Jums (arba Jūsų vaikui) vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu Jums (arba Jūsų vaikui) pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Gydytojas duos Jums išspėjimą pacientų kortelę. Atidžiai ją perskaitykite ir vykdykite joje esančius nurodymus.
- Visada parodykite pacientų išspėjimą gydytojui arba slaugytojui, pas kuriuos lankotės arba atvykę į ligoninę.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Strimvelis ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums (arba Jūsų vaikui) vartojant Strimvelis
3. Kaip vartoti Strimvelis
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Strimvelis
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Strimvelis ir kam jis vartojamas

Strimvelis yra vaistas, skiriamas **genų terapijai**.

Strimvelis gydoma sunki būklė, vadinama **ADA-SCID** (angl. *Adenosine Deaminase-Severe Combined Immune Deficiency*, t.y. *sunkus kombinuotasis imunodeficitas dėl adenozindeaminazės trūkumo*). Esant šiai būklei, imuninė sistema negali tinkamai apsaugoti organizmo nuo užkrečiamųjų ligų. Žmonių, kuriems pasireiškia ADA-SCID, organizme gaminama nepakankamai fermento, kuris vadinamas *adenozindeaminaze (ADA)*, nes yra jį koduojančio geno pažeidimas.

Strimvelis vartojamas pacientams, sergantiems ADA-SCID, gydyti tais atvejais, kai nėra tinkamų kraujo gimnainčių, galinčių dovanoti kamieninių kaulų čiulpų ląstelių persodinimui.

Strimvelis gaminamas specialiai kiekvienam pacientui, naudojant paties paciento kaulų čiulpų ląsteles. Tai daroma įterpiant naują geną į kaulų čiulpų kamienines ląsteles, kad jos galėtų gaminti ADA.

Strimvelis suleidžiamas infuzijos lašais į veną būdu (*intraveninė infuzija*). Daugiau informacijos apie tai, kas daroma prieš gydymą ir gydymo metu, žr. 3 skyriuje („*Kaip vartoti Strimvelis*“).

2. Kas žinotina prieš Jums (arba Jūsų vaikui) vartojant Strimvelis

Kai kuriems žmonėms Strimvelis netinka

Strimvelis vartoti negalima, jeigu Jums (arba Jūsų vaikui):

- yra **alergija** bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (*jos išvardytos 6 skyriuje*);
- yra arba anksčiau buvo diagnozuotas tam tikro tipo **vėžys**, kuris vadinamas *leukemija* arba *kaulų čiulpu displazija*;
- yra teigiami **ŽIV arba kurio nors kito infekcinės ligos sukėlėjo** nustatymo mėginio duomenys (Jūsų gydytojas paaiškins Jums apie tai);
- jau buvo taikyta **genų terapija**.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti šį vaistą (arba pradėdami vartoti šį vaistą Jūsų vaikui).

Strimvelis gaminamas specialiai iš paties paciento ląstelių. Šio vaisto jokiais aplinkybėmis negalima vartoti kitiems žmonėms.

Naujo geno įterpimas į DNR gali sukelti leukemiją. Kitų ligų (ne ADA-SCID) genų terapijos klinikinių tyrimų metu kai kuriems pacientams pasireiškė leukemija ar kito tipo kraujo vėžys. Tokio poveikio nepastebėta nė vienam pacientui, gydytam Strimvelis. Vis dėlto, ilgalaikio stebėjimo metu gydytojams patariama stebėti, ar Jums (arba Jūsų vaikui) neatsiranda kokių nors leukemijos požymių.

Po to, kai Jūs būsite (arba Jūsų vaikas bus) gydytas Strimvelis, Jūs arba Jūsų vaikas bet kuriuo laiku ateityje negalėsite būti kraujo, organų ar audinių donorais. Taip yra dėl to, kad Strimvelis yra genų terapijos preparatas.

Kai gydymo Strimvelis negalima baigti

Kai kuriais atvejais gali būti neįmanoma tęsti planuojamą gydymą Strimvelis. Yra keletas priežasčių, kodėl taip gali nutikti, pavyzdžiui:

- jeigu yra problemų tuo metu, kai paimamos ląstelės vaisto gaminimui;
- jeigu neužtenka reikiamos rūšies ląstelių vaistui pagaminti;
- jeigu vaistas buvo užkrėstas gaminimo metu;
- jeigu vaistas per vėlai pasiekė kliniką, kurioje gydotės.

Tokiais atvejais gydytojas suleis Jums (arba Jūsų vaikui) pakeičiamųjų kamieninių ląstelių, panaudodamas atsarginę porciją, kuri buvo paimta prieš pradėdami gydymą ir saugoma (*taip pat žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Strimvelis“*).

Jums gali prireikti kito gydymo

Prieš pradėdami vartoti Strimvelis, atliekama eilė jo tyrimų. Kadangi vaistas vartojamas iš karto po pagaminimo, galutiniai kai kurių šių tyrimų duomenys nebus žinomi prieš suleidžiant vaistą. Jeigu tyrimai parodytų kažką, kas galėtų paveikti Jus (arba Jūsų vaiką), prireikus, gydytojas tinkamai Jus gydys.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su savo gydytoju. Nevartokite Strimvelis nėštumo metu. Jeigu yra galimybė pastoti, turite naudoti barjerinės kontracepcijos metodą (pvz., prezervatyvus) gydymo metu ir paskui bent 6 mėnesius po gydymo pabaigos.

Jeigu žindote kūdikį, nevartokite Strimvelis. Nežinoma, ar Strimvelis sudėtyje esančios medžiagos išsiskiria į motinos pieną.

Strimvelis sudėtyje yra natrio

Viename šio vaisto mililitre yra maždaug 3,5 mg natrio. Į tai reikia atsižvelgti, jeigu kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

3. Kaip vartoti Strimvelis

Strimvelis suleidžiamas infuzijos lašais į veną būdu (*intraveninė infuzija*). Strimvelis galima suleisti tik specializuotoje ligininėje, paskyrus gydytojui, turinčiam pacientų, sergančių ADA-SCID ir gydomų šio tipo vaistais, gydymo ir priežiūros patirties.

Strimvelis galima pagaminti tik tada, kai gydytojas gali paimti iš paties paciento kaulų čiulpų reikiamą kiekį tam tikro tipo ląstelių.

Prieš gaminant Strimvelis, gydytojas atliks tyrimus, kurie padės nustatyti, ar Jūs (arba Jūsų vaikas) nesate (nėra) tam tikros rūšies infekcinių ligų sukėlėjų nešiotojai (žr. 2 skyrių).

Paimami du mėginiai

Gydytojas paims dvi kaulų čiulpų kamieninių ląstelių porcijas prieš planuojamą gydymą:

- **atsarginė porcija** (paimama likus iki gydymo ne mažiau kaip 3 savaitėms). Ši porcija bus saugoma, kad būtų galima suleisti pacientui pakeičiamajam kamieninių ląstelių gydymui, jeigu Strimvelis nebūtų galima vartoti arba preparatas būtų neveiksmingas (žr. 2 skyriuje pokyrį „Kai gydymo Strimvelis negalima užbaigti“);
- **gydymui skirta porcija** (paimama likus iki gydymo 4-5 dienoms). Šios ląstelės bus naudojamos gaminant Strimvelis, įterpiant naują geną į ląsteles.

Prieš gydymą ir gydymo Strimvelis metu

Kada?	Kas daroma?	Kodėl?
Likus iki gydymo ne mažiau kaip 3 savaitėms	Paimama kamieninių ląstelių atsarginė porcija .	Saugoma kaip atsarginė porcija (žr. pirmiau).
Likus iki gydymo maždaug 4-5 dienoms	Paimama kamieninių ląstelių gydymui skirta porcija .	Naudojama Strimvelis gaminti (žr. pirmiau).
Likus iki gydymo maždaug 3 ir 2 dienoms	Dvi dienas keturis kartus per parą suleidžiama vaisto, kuris vadinamas busulfanu (iš viso 8 dozės).	Paruošti kaulų čiulpus Strimvelis poveikiui.
Likus iki gydymo maždaug 15-30 minučių	Gali būti suleista antihistamininių vaistų .	Kad sumažėtų reakcijos į infuziją tikimybė.
Strimvelis skiriamas...	infuzijos lašais į veną būdu. Infuzija trunka maždaug 20 minučių.	

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Žvaigždute (*) pažymėtas poveikis gali būti susijęs su busulfanu.

Labai dažnas šalutinis poveikis

Toks poveikis gali pasireikšti **dažniau kaip 1 iš 10 žmonių**

- Skystos išskyros iš nosies arba nosies užsikimšimas (*alerginis rinitas*).
- Švokštimas, kvėpavimo pasunkėjimas (*astma*).
- Niežtintysis odos uždegimas (*atopinis dermatitas, egzema*).
- Kūno temperatūros padidėjimas (*karščiavimas*).
- Skydliaukės funkcijos susilpnėjimas (*hipotirozė*).
- Kraujospūdžio padidėjimas (*hipertenzija*)*.
- Raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (*anemija, neutropenija*)*.
- Kepenų fermentų suaktyvėjimas*.
- Kraujo tyrimu aptikti *antinukleariniai antikūnai*.

Jeigu kiltų daugiau klausimų apie simptomus ar šalutinį poveikį arba jeigu nerimaujate dėl kurių nors simptomų,

→ kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Dažnas šalutinis poveikis

Toks poveikis gali pasireikšti **mažiau kaip 1 iš 10 žmonių**. Jie visi pasireiškia dėl to, kad pernelyg suaktyvėja imuninė sistema ir atakuoja savus organizmo audinius.

- Raudonos arba violetinės spalvos taškai odoje, kraujavimas po oda (*imuninė trombocitopeninė purpura*).
- Skydliaukės uždegimas (*autoimuninis tiroiditas*).
- Kojų ir rankų silpnumas ir skausmas (*Gijeno-Bare [Guillain-Barré] sindromas*).
- Kepenų uždegimas (*autoimuninis hepatitas*).
- Kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas (*autoimuninė hemolizinė anemija, autoimuninė aplazinė anemija*).
- Kraujo tyrimu aptikti *antinukleariniai citoplazminiai antikūnai ir lygiųjų raumenų antikūnai*.

Jeigu kiltų daugiau klausimų apie simptomus ar šalutinį poveikį arba jeigu nerimaujate dėl kurių nors simptomų,

→ kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį, galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Strimvelis

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant talpyklės etiketės ir infuzijų maišelio etiketės nurodytam tinkamumo datai ir laikui (EXP) pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti 15-30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kadangi vaistą skiria kvalifikuotas gydytojas, jis yra atsakingas už tinkamą preparato sunaikinimą. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Strimvelis sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra autologinėmis (paties paciento) CD34⁺ ląstelėmis praturtinta frakcija, kurioje yra CD34⁺ ląstelių su transdukuotu retrovirusų vektoriumi, koduojančiu žmogaus ADA cDNR seką. Koncentracija yra 1-10 milijonų CD34⁺ ląstelių/ml.
- Pagalbinė medžiaga yra natrio chloridas (žr. 2 skyriuje skyrelį „Strimvelis sudėtyje yra natrio“).

Strimvelis išvaizda ir kiekis pakuotėje

Strimvelis yra drumsta ar skaidri, bespalvė ar rožinės spalvos infuzinė ląstelių dispersija, kuri tiekama viename arba keliuose infuzijų maišeliuose. Infuzijų maišeliai yra įdėti į uždarytą talpyklę.

Registruotojas

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

Gamintojas

MolMed SpA
58 Via Olgettina
20132
Milan
Italija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Strimvelis pristatomas tiesiai į gydymo įstaigą, kurioje bus leidžiama infuzija. Infuzijų maišelis (maišeliai) yra įdėtas (įdėti) į uždarytą išorinę talpyklę. Maišelius reikia laikyti išorinėje talpyklėje iki tol, kol bus pasiruošta vartojimui.

Strimvelis skirtas tik autologiniam vartojimui. Prieš infuziją reikia įsitikinti, kad paciento tapatybė atitinka pagrindinę unikalią informaciją apie pacientą ant infuzijų maišelio (maišelių) ir (arba) išorinės talpyklės.

Infuzijų maišelį reikia švelniai pakratyti, kad išsisklaidytų bet kokios ląstelių sankaupos, ir suleisti, naudojant kraujo perpylimo rinkinį su filtru, kad būtų pašalintos visos likusių ląstelių sankaupos.

Suleidus vaistinį preparatą, maišelį reikia praskalauti švirkštu suleidus į jį 50 ml fiziologinio tirpalo.

Šiame vaistiniame preparate yra genetiškai modifikuotų ląstelių. Reikia laikytis vietinių biologinio saugumo gairių.

Strimvelis yra nepatikrintas dėl užkrečiamųjų ligų sukėlėjų. Sveikatos priežiūros specialistai, kurie dirba su Strimvelis, turi imtis tinkamų atsargumo priemonių, kad išvengtų galimo užsikrėtimo infekcinėmis ligomis.

Darbo paviršiai ir medžiagos, kurios galėjo liestis su Strimvelis, turi būti nukenksminti su tinkamomis dezinfekcijos priemonėmis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių biologinio saugumo reikalavimų.