

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Strimvelis 1-10 miljonu šūnu/ml dispersija infūzijām.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1. Vispārējs apraksts

Autologa ar CD34⁺ šūnām bagātināta šūnu frakcija, kas satur CD34⁺ šūnas, transducētas ar retrovīrusa vektoru, kurš kodē cilvēka adenozīna deamināzes (ADA) cDNS sekvenci no cilvēka asinsrades cilmes/priekštečšūnām (CD34⁺).

2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Gatavās zāles sastāv no viena vai vairākiem etilēnvinilacetāta (EVA) maisiem, kas satur autologu ar CD34⁺ šūnām bagātinātu, CD34⁺ šūnas saturošu šūnu frakciju, kas transducēta ar retrovīrusa vektoru, kas kodē cilvēka ADA cDNS sekvenci.

Kvantitatīvā informācija par CD34⁺ šūnu skaitu/kg un kopējo šūnu skaitu zālēs norādīta katras sērijas marķējumā. Koncentrācija ir 1–10 miljonu CD34⁺ šūnu/ml.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 0,15 mmol nātrija mililitrā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Dispersija infūzijām.

Duļķaina vai dzidra, bezkrāsas vai sārta šūnu dispersija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Strimvelis indicēts pacientiem ar smagu kombinētu adenozīna deamināzes deficīta (ADA-SCID) izraisītu imūndeficītu, kuriem nav pieejams piemērots attiecīgo cilmes šūnu donors ar atbilstošu cilvēka leikocītu antigēnu (*human leukocyte antigen*, HLA) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Strimvelis drīkst ievadīt specializētā transplantoloģijas centrā ārsts ar iepriekšēju pieredzi pacientu ar ADA-SCID ārstēšanā un aprūpē, kā arī autologo CD34⁺ *ex vivo* gēnu terapijas zāļu lietošanā. Strimvelis jāievada tikai pēc konsultēšanās ar pacientu un/vai ģimenes locekļiem. Pacienti būs jāiesaistās pēcterapijas reģistrā un jāatrodas ilgstošā novērošanā.

Nepieciešamas CD34⁺ cilmes šūnu rezerves ar vismaz 1 miljonu CD34⁺ šūnu/kg. Tās jāiegūst no pacienta vismaz 3 nedēļas pirms ārstēšanas ar Strimvelis. Cilmes šūnu rezerves veido, lai tās izmantotu kā glābšanas terapiju neveiksmīgas zāļu ražošanas vai transplantācijas gadījumā, vai ja pēc ārstēšanas ar Strimvelis ir ilgstoša kaulu smadzeņu aplāzija.

Pacientam jāspēj nodot pietiekami daudz CD34⁺ šūnu, lai iegūtu vismaz 4 miljonus attīrītu CD34⁺ šūnu/kg, kas nepieciešamas Strimvelis ražošanai.

Strimvelis paredzēts tikai autologai lietošanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pirms infūzijas jāpārlicinās, ka pacienta identitāte atbilst būtiskajiem unikālajiem pacienta datiem uz Strimvelis infūzijas maisa(-iem) un/vai iepakojuma (skatīt 4.4. un 6.6. apakšpunktu).

Pirmsterapijas sagatavošana

Ik pēc 6 stundām divas dienas pēc kārtas, sākot no trešās dienas pirms Strimvelis ievadīšanas, ieteicams intravenozi ievadīt 0,5 mg/kg busulfānu. Kopējā busulfāna deva ir 4 mg/kg, dalīta 8 devās pa 0,5 mg/kg. Katru dienu pēc pirmās ievadīšanas reizes jānosaka busulfāna koncentrācija plazmā, ar atbilstošu metodi ņemot sērijveida asins paraugus. Ja busulfāna AUC pārsniedz 4000 nanogramu/ml*h (974 μmol/l minūtē), deva atbilstoši jāsamazina, ņemot vērā AUC.

Premedikācija

15-30 minūtes pirms Strimvelis infūzijas ieteicams intravenozi ievadīt prehistamīna līdzekli.

Devas

Ieteicamās Strimvelis devas ir robežās no 2 līdz 20 miljoniem CD34⁺ šūnu/kg.

Ja zāles satur mazāk kā 2 miljonus CD34⁺ šūnu/kg, ārstējošajam ārstam jāpieņem lēmums, vai turpināt ievadīšanu, ņemot vērā individuālo ieguvuma un riska vērtējumu. Klīniskajos pētījumos pacientam, kuru ārstēja ar <2 miljoniem CD34⁺ šūnu/kg, konstatēts neveiksmīgs ārstēšanas iznākums.

Strimvelis jāievada tikai vienu reizi.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Strimvelis nav paredzēts lietošanai pacientiem > 65 gadu vecumā, un tas nav pētīts šajā vecuma grupā.

Nieru darbības traucējumi

Strimvelis nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Nav paredzams, ka būtu jāpielāgo deva.

Aknu darbības traucējumi

Strimvelis nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Nav paredzams, ka būtu jāpielāgo deva.

Pediātriskā populācija

Strimvelis drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 6 mēnešiem vai no 6 gadiem un 1 mēneša, nav pierādīta (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Strimvelis lietojams intravenozā infūzijā.

Jāizmanto pārliešanas sistēma ar filtru. Drīkst izmantot tikai lietošanai ar pārliešanas sistēmām paredzētus filtrus, lai nepieļautu nejaušu šūnu atdalīšanu no zālēm.

Infūzijas ātrums nedrīkst pārsniegt 5 ml/kg/h. Ievadīšanas laiks ir aptuveni 20 minūtes (skatīt 6.6. apakšpunktu). Pēc ievadīšanas maisa izskalošanai jāizmanto ar fizioloģisko šķīdumu pildīta 50 ml šļirce.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas šūnas. Jāievēro uz šādām zālēm attiecināmās vietējās bioloģiskās drošības vadlīnijas (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Zālēs Strimvelis nav pārbaudīta infekcijas pārnesošu mikroorganismu klātbūtne. Tāpēc veselības aprūpes darbiniekiem, kas rīkojas ar Strimvelis, jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi, lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnese.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret zālēm vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Leikoze vai mielodisplāzija, arī anamnēzē.

Pozitīvs cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) testa rezultāts vai kāda cita pašreizējā ES Šūnu un audu direktīvas sarakstā norādīta infekciju pārnesoša mikroorganisma esamība pirms kaulu smadzeņu ieguves.

Agrāk veikta gēnu terapija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Strimvelis paredzēts tikai autologai lietošanai, un to nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt kādam citam pacientam, izņemot oriģinālo CD34⁺ šūnu donoru.

Dažos gadījumos ražošanas problēmu dēļ pacientam var nebūt iespējams saņemt Strimvelis. Saņemot paziņojumu, ārstējošajam ārstam var būt attiecīgi jāmaina pacienta ārstēšanas programma (t. i., jāpārtrauc sagatavošana ar busulfānu un/vai jāievada cilmes šūnu rezerves, ja tas ir atbilstoši).

Otrā etapa kvalitātes kontroles rezultāti būs pieejami tikai pēc zāļu infūzijas. Ja pēc Strimvelis infūzijas atklāsies klīniski nozīmīgas kvalitātes problēmas, piemēram, rezultāti ārpus specifiskācijas, ārstējošajam ārstam par to paziņos. Ārstam jāuzrauga un/vai jāārstē pacients atbilstoši nepieciešamībai.

Strimvelis uzmanīgi jālieto pacientiem, kas ir vecāki par 6 gadiem un 1 mēnesi vai jaunāki par 6 mēnešiem, jo par šīm vecuma grupām nav datu no klīniskajiem pētījumiem. Vecāki pacienti parasti ir mazāk spējīgi nodot daudz CD34⁺ šūnu, kas var nozīmēt, ka gados vecākus pacientus nevar ārstēt. Sekmīgu T šūnu veidošanos pēc Strimvelis lietošanas varētu ietekmēt arī aizkrūts dziedzeru atlieku funkcija, kas lielākiem bērniem var tikt traucēta. Strimvelis lietošana pacientiem, kas ir vecāki nekā iepriekš pētītie, rūpīgi jāapsver un jāparedz tikai gadījumiem, kad visas citas pieņemamās ārstēšanas iespējas ir izsmeltas.

Pacientus, kuriem iepriekš analizēs ticis atklāts C hepatīts, var ārstēt ar Strimvelis, ja, izmantojot nukleīnskābju testu, kura kvantitatīvās noteikšanas robeža ir ≤ 15 starptautiskās vienības/ml, tiek pierādīts, ka aktīvas infekcijas nav. Testu rezultātiem ir jābūt negatīviem vismaz 3 reizes pēc kārtas periodā, kas ir vismaz 4 nedēļas garš, pēc tam, kad ir pabeigta C hepatīta ārstēšana, un galīgajam testam ir jābūt veiktam ne agrāk par 3 dienām pirms šūnu ieguves.

Strimvelis uzmanīgi jālieto pacientiem ar paaugstinātu jutību pret aminoglikozīdiem vai liellopa seruma albumīniem.

Nav ziņots par leukēmijas vai mielodisplāzijas gadījumiem pēc ārstēšanas ar Strimvelis. Tomēr salīdzināmos gēnu terapijas pētījumos par Wiskott Aldrich sindromu, X-SCID un hronisku granulomatozu slimību ir konstatēta vektoru ievietošanās hromosomu apvidos, kas iepriekš saistīti ar leikozi. Atklātas retrovīrusu ievietošanās vietas (RIS) blakus CCND2 un LMO2 vai tajos, un pastāv iespējams leikozes transformācijas risks pēc ārstēšanas ar Strimvelis. Pacientus vēlams uzraudzīt ilgtermiņā, veicot vizītes vismaz reizi gadā pirmo vienpadsmit gadu garumā pēc ārstēšanas ar Strimvelis un tad pēc 13 un 15 gadiem un pārbaudot pilnu asinsainu ar diferenciaciju, bioķīmisko asins analīzi un vairogdziedzeri stimulējošo hormonu.

Nav zināma Strimvelis ilgtermiņa iedarbība un atbildes reakcijas noturība ADA-SCID gadījumā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Rūpīgi jākontrolē, vai pacientiem nerodas smagas un oportūnistiskas infekcijas, kā arī jāuzrauga imūnās rekonstitūcijas parametri un intravenoza imūnglobulīna (IVIG) aizstāšanas nepieciešamība; atbildes reakcijas neesamības gadījumā ārsta uzraudzībā vēlams sākt citu ADA-SCID terapiju.

Bijuši gadījumi, kad ārstēšana ar Strimvelis bijusi neveiksmīga. Dažiem pacientiem bijis nepieciešams atsākt ilgstošu enzīmu aizstājterapiju un/vai veikt cilmes šūnu transplantāciju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Neimunoloģiskās ADA-SCID izpausmes var nepakļauties Strimvelis iedarbībai.

Nav pārbaudīta Strimvelis imunogenitāte.

Pacientiem var veidoties autoimunitāte. 67% ar Strimvelis ārstēto pacientu (12 no 18) bija vai nu autoantivielas, vai citas izpausmes (piemēram, autoimūna trombocitopēnija, autoimūna aplastiskā anēmija, autoimūns hepatīts vai Gijēna-Barē sindroms) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ar Strimvelis ārstētie pacienti nekad turpmāk nedrīkst būt asins vai transplantācijai paredzētu orgānu, audu vai šūnu donori. Šī informācija sniegta Pacienta brīdinājuma kartē.

Pēc ārstēšanas ar Strimvelis palielinājās T limfocītu (CD3+) un NK (CD56+) šūnu skaits. Raksturlielumu mediānas 3 gadus pēc gēnu terapijas bija zem normas. Ieteicama nepārtraukta uzraudzība. Ziņots par ādas papilomas un seruma proteīnu elektroforēzes noviržu gadījumiem un lipofibromas, plaušu masas un samazināta T šūnu V bēta krājumu gadījumiem, kas katrs konstatēti vienu reizi. Nav pierādīta cēloņsakarība ar zāļu lietošanu.

Ziņots par blakusparādībām, kas saistītas ar centrālo venozo katetru (CVC) lietošanu (piemēram, smagām CVC infekcijām un trombozi ierīcē). Rūpīgi jāvēro, vai pacientam nerodas ar katetru saistīti traucējumi.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur 0,15 mmol nātrija mililitrā. Tas jāņem vērā pacientiem, kas ievēro diētu ar samazinātu nātrija daudzumu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Nav paredzama Strimvelis mijiedarbība ar aknu citohroma P-450 grupas enzīmiem vai zāļu transporta olbaltumvielām.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes

Strimvelis ievada pēc sagatavošanas ar busulfānu, tāpēc reproduktīvā vecuma pacientēm Strimvelis terapijas laikā un vēl vismaz 6 mēnešus pēc tam jālieto droši barjerkontracepcijas līdzekļi.

Grūtniecība

Nav pieejami klīniski dati par iedarbību grūtniecības laikā.

Nav veikti reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumi.

Strimvelis nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Strimvelis izdalās mātes pienā. Strimvelis ietekme uz zīdaini, kuru Strimvelis saņēmusi māte baro ar krūti, nav pētīta.

Strimvelis nedrīkst lietot sievietes, kas baro ar krūti.

Fertilitāte

Nav datu par Strimvelis ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Ietekme uz tēviņu un mātišu fertilitāti pētījumos dzīvniekiem nav vērtēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Strimvelis ilgtermiņā neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma raksturojuma kopsavilkums

Strimvelis drošumu vērtēja 18 pētāmajām personām, un novērošanas ilguma mediāna bija 12 gadi. Ņemot vērā nelielo pacientu populāciju un grupu lielumu, tabulā norādītās blakusparādības neparāda pilnu šo traucējumu veida un biežuma ainu. Smagas blakusparādības ietver autoimunitāti (piemēram, autoimūnu hemolītisko anēmiju, autoimūnu aplastisko anēmiju, autoimūnu hepatītu, autoimūnu trombocitopēniju un Gijēna-Barē sindromu). Biežāk ziņotā blakusparādība bija drudzis.

Blakusparādību saraksts tabulā

Tālāk blakusparādības norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu grupai un biežumam. Biežuma iedalījuma grupas ir šādas:

Ļoti bieži $\geq 1/10$
Bieži $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to būtiskuma samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu grupa	Ļoti bieži	Bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija ^a Neitropēnija ^a	Autoimūna hemolītiskā anēmija, autoimūna aplastiskā anēmija, autoimūna trombocitopēnija
Endokrīnie traucējumi	Hipotireoze	Autoimūns tiroidīts
Nervu sistēmas traucējumi		Gijēna-Barē sindroms
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija ^a	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Astma, alerģisks rinīts	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Autoimūns hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Atopisks dermatīts, ekzēma	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drudzis	
Izmeklējumi	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis ^a , pozitīvas antinukleārās antivielas (ANA), pozitīvas gludās muskulatūras antivielas	Pozitīvas antineitrofilu citoplazmas antivielas

^aBlakusparādības, ko uzskata par iespējami saistītām ar busulfāna lietošanu

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Imūnā rekonstitūcija

Visas tabulā minētās blakusparādības (izņemot tās, kas varētu būt attiecināmas uz busulfānu) to veida un rašanās laika dēļ uzskata par saistītām ar imūno rekonstitūciju. Par šīm autoimūnajām blakusparādībām pētāmām personām ziņots pēc gēnu terapijas. Par lielāko daļu blakusparādību ziņoja 3 mēnešu līdz 3 gadu ilgā novērošanas periodā, un tās izzuda, izņemot hipotireozi un pozitīvus ANA testu rezultātus. Turklāt par tabulā norādītajām blakusparādībām, kas saistītas ar alerģiju, ziņoja pārsvarā no 3 mēnešu līdz 3 gadu ilgā novērošanas periodā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

No klīniskiem pētījumiem nav pieejami dati par Strimvelis pārdozēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Imūnstimulatori, citi imūnstimulatori, ATĶ kods: vēl nav piešķirts

Darbības mehānisms

Pēc infūzijas CD34⁺ šūnas nostiprinās kaulu smadzenēs, kur tās atjauno asinsrades sistēmas populāciju ar šūnu daļu, kas ekspresē farmakoloģiski aktīvu ADA enzīma līmeni.

Pēc veiksmīgas pārstādīšanas pacientam zāļu iedarbība paredzama visa mūža garumā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ģenētiski modificētu šūnu procentuālā daudzuma mediāna perifērajās asinīs vienu gadu un 3 gadus pēc ārstēšanas pamatpētījumā iekļautajiem pacientiem bija attiecīgi 28% (6%-92% robežās) un 30% (8%-101% robežās) CD19⁺ un 73% (20%-100% robežās) un 67% (39%-82% robežās) CD3⁺ šūnu. Ģenētiski modificētu šūnu procentuālā daudzuma mediāna perifērajās asinīs astoņus gadus pēc ārstēšanas pamatpētījumā iekļautajiem pacientiem bija 97% (1%-101% robežās) CD19⁺ un 101% (1%-101% robežās) CD3⁺ šūnu.

Transģēna klātbūtne izraisa pastiprinātu ADA ekspresiju. Vienu gadu pēc ārstēšanas ADA (mononukleāro šūnu adenoziņa deamināze) aktivitātes mediāna perifēro asiņu limfocītos bija 181,2 (42,1-1678,2 robežās) nmol/h/mg proteīna, salīdzinot ar sākotnējo mediānu (robežās) 80,6 (30,5-92,3) nmol/h/mg proteīna. ADA aktivitāte saglabājās palielināta visā 8 gadu novērošanas laikā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Kopā 18 pacienti ar ADA-SCID tika ārstēti ar Strimvelis viena atklāta, pivotāla pētījuma (AD1115611; N=12), divu agrīnu, atklātu pilotpētījumu (AD1117054/AD1117056; N=3) un līdzcietīgas zāļu lietošanas programmas (AD1117064; N=3) ietvaros. Pētījumos vērtēja Strimvelis lietošanu 0,9 miljoni – 18,2 miljoni CD34⁺ šūnu/kg robežās. Visiem pacientiem pirms ģēnu terapijas tika veikta sagatavošana ar busulfānu, vairumam saņemot 4 mg/kg kopējo devu intravenozi 2 dienas pēc kārtas pirms CD34⁺ infūzijas. Četrām pētāmajām personām iepriekš bija veikta neveiksmīga cilmes šūnu transplantācija no haploidentiska donora, un 15 no 18 pētāmām personām iepriekš bija saņēmušas enzīmu aizstājterapiju ar polietilēnglikola modificētu liellopu adenoziņa deamināzi (PEG-ADA). Pacientiem, kas iepriekš bija saņēmuši PEG-ADA, šī terapija tika pārtraukta 10–22 dienas pirms Strimvelis terapijas. Vecuma mediāna visās programmās bija 1,7 gadi (0,5 – 6,1 robežās), un 61% bija vīriešu kārtas pacienti. 83% bija baltās rases pārstāvji (56% baltās rases/eiropiešu izcelsmes un 28% arābu/Ziemeļāfrikas izcelsmes), 11% afroamerikāņi/āfrikāņi un 6% aziāti.

Pivotālā pētījuma ietvaros ārstētie pacienti

Strimvelis efektivitāti vērtēja 3 gadu atklātā, prospektīvā pētījumā bērniem, kam nebija pieejams donors — brālis vai māsa ar atbilstošu HLA — un kam vai nu nebija adekvātas atbildes reakcijas pret PEG-ADA, vai bija tās nepanesamība, vai tā nebija pieejama.

Rezultāti pēc 3 gadiem pivotālā pētījumā ārstētajiem pacientiem parādīti 1. tabulā. Ārstēšanas rezultāts ar Strimvelis bija 100% dzīvildzes biežums 3 gadus pēc terapijas, smagu infekciju biežuma samazināšanās, T limfocītu (CD3+) skaita palielināšanās, un visām pētāmajām personām venozo eritrocītu dezoksadenozīna nukleotīdu (RBC dAXP) līmenis pēc sākumstāvokļa bija zem patoloģiskā līmeņa (>100 nmol/ml).

1. tabula. Rezultāti pēc 3 gadiem pivotālā pētījumā ITT populācijā*

Mērķa kritērijs	Sākotnēji/ pirms ārstēšanas ^a	3. gads/ 3 gadi pēc ārstēšanas ^b
Dzīvildze n %	Nav piemērojams	12 100%
Smagas infekcijas n Smagu infekciju biežums novērošanas personāģādā (95% ticamības intervāls)	12 1,10 (0,74-1,58)	12 0,429 ^c (0,24-0,72)
T limfocīti (x10 ⁶ /l) n mediāna (robežas)	11 88,0 (19-2718)	11 828,0 (309-2458)
Pētāmās personas ar venozo RBC dAXP līmeni <100 nmol/ml pēc Strimvelis lietošanas (%) ^d n %	Nav piemērojams ^e	11 100%

* Ietverti dati par vienu pacientu, kas apkopoti pēc PEG-ADA lietošanas (≥3 mēnešu terapija) vai asinsrades cilmes šūnu transplantācijas

^a Ņemot vērā visu smagu infekciju pirmsterapijas periodu (apkopots retrospektīvi) un sākotnējā vizītē apkopotos datus par T limfocītiem. 10. pacientam nebija sākotnējo datu par T limfocītiem.

^b Ņemot vērā 3 gadu pēcterapijas perioda dzīvildzi un smagas infekcijas un datus, kas apkopoti 3. gada vizītē par T limfocītiem un dAXP. 8. pacients izstājās no pētījuma pirms 3. gada vizītes, tāpēc nebija datu par T limfocītiem un dAXP.

^c Smagas infekcijas ir tās, kuru dēļ nepieciešama hospitalizācija vai tās paildzināšana. 3 mēnešu hospitalizācijas periods tieši pēc ģēnu terapijas netika iekļauts aprēķinos

^d dAXP=dAMP+dADP+dATP. dAXP rezultāti balstās uz atbildreakciju sasniegušo pacientu daļas analīzi pēc ģēnu terapijas, kura atbilda pietiekamas metaboliskas detoksifikācijas definīcijai, tāpēc sākotnējā vērtība nav piemērojama.

^e Sākumā 9 no 11 (82%) pacientiem dAXP <100 nmol/ml. Visi šie pacienti iepriekš saņēma PEG-ADA.

T šūnu funkcija: pivotālajā pētījumā ārstētiem pacientiem atbildes reakcijā pret stimulāciju ar anti-CD3 antivielām 1 gadu pēc ģēnu terapijas konstatēta T šūnu proliferācija (mediāna 62629 cpm, robežas 4531 – 252173) un fitohemaglutinīns (mediāna 140642 cpm, robežas 11119 – 505607), un šī atbildes reakcija saglabājās līdz 3. gadam. Atrades, ka TREC (T šūnu receptoru ģredzenu pārrāvums) perifēro asiņu

limfocītos pēc 1 gada palielinājās virs sākotnējā līmeņa (mediāna 141, robežas 56 – 1542 kopiju/100ng DNS) un saglabājās 3 gadus pēc terapijas un ka visām pētāmām personām bija poliklonālu V bēta ķēžu pierādījumi vienā vai vairākos laika brīžos pēc gēnu terapijas, ir papildu funkcionālu T šūnu attīstības pierādījums.

B šūnu funkcija: visām 12 pivotālajā pētījumā ārstētām pētāmajām personām skrīninga brīdī ievadīja IVIG un 7 pētāmās personas (58%) pārtrauca IVIG lietošanu 0-3 gadu novērošanā pēc gēnu terapijas.

Ilgtermiņa novērošana

Visām 12 pivotālā pētījumā ārstētām pētāmajām personām konstatēja 100% dzīvildzes biežumu (arī 18 pētāmajām personām integrētajā analīzē), novērošanas ilguma mediānai esot aptuveni 7 gadi. Dzīvildze bez iejaukšanās šajā pivotālajā populācijā (definēta kā dzīvildze bez ilgtermiņa (≥ 3 mēneši) atkārtotas PEG-ADA ievadīšanas vai cilmes šūnu transplantācijas nepieciešamības) bija 92% (11/12 pētāmo personu) (82% (14/17 pētāmo personu) integrētajā populācijā). Vienai pētāmajai personai, kas tika ārstēta pilotpētījumā, nebija datu par PEG-ADA atkārtotu ievadīšanu, tāpēc tā netika iekļauta neiejaukšanās dzīvildzes integrētajā populācijā. Ilgtermiņa PEG-ADA (ilgāk nekā 3 mēnešus nepārtraukti) lietoja trīs pētāmās personas; divas no šīm pētāmajām personām pēc tam saņēma brālim/māsai pieskaņotu cilmes šūnu transplantātu, un viena pētāmā persona turpināja ilgstošu PEG-ADA terapiju. Vēl vienai pētāmajai personai autoimūna traucējuma dēļ bija nepieciešama īslaicīga PEG-ADA ievadīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pivotālajā un ilgtermiņa novērošanas (*long-term follow-up, LTFU*) pētījumā ārstētiem pacientiem smagu infekciju biežums samazinājās visā novērošanas periodā (2. tabula).

2. tabula. Kopējais smagu infekciju biežums lietošanas persongadā (kombinēta pivotālā un LTFU ārstēt paredzētā (*intention-to-treat, ITT*) populācija)*

Laika periods (gadi)	Pirms terapijas	Pēc terapijas							
		3 mēneši-1 gads	Līdz 2 gadiem	Līdz 3 gadiem	Līdz 4 gadiem	Līdz 5 gadiem	Līdz 6 gadiem	Līdz 7 gadiem	Līdz 8 gadiem
Pētāmo personu skaits	17	17	17	17	16	15	15	15	15
Smagu infekciju skaits	32	11	18	18	20	20	21	21	21
Smagu infekciju skaits persongadā	0,86	0,73	0,56	0,35	0,30	0,24	0,22	0,19	0,17

* Nav iekļauti dati par vienu pacientu, kas apkopoti no Eksperimentālā pētījuma 1, kuram netika veikta novērošana līdz 13 gadus pēc gēnu terapijas. NP: nav piemērojams.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Strimvelis ir autologas šūnu terapijas zāles. Strimvelis būtībā ir tāds, ka standarta farmakokinētikas, uzsūkšanās, izkļiedes, metabolisma un eliminācijas pētījumi tam nav piemērojami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Reproduktīvie un attīstības pētījumi nav veikti.

Pelēm veikts 4 mēnešu bioizkļiedes pētījums. CD34⁺ šūnas, kas iegūtas no vesela cilvēka nabassaites asinīm, transducētas ar vektoru, ko izmanto Strimvelis ražošanā, tika intravenozi ievadītas busulfānu iepriekš saņēmušām pelēm. Vairumam peļu pētījuma beigās konstatēja asinsrades sistēmas rekonstitūciju. Neasinsrades orgānos atklāja arī zemu cilvēka šūnu un vektora sekvenču līmeni, kas atbilst asinis saturošu transducētu cilvēka šūnu klātbūtnēi. Nebija nevēlamas ietekmes uz dzīvildzi, asinsrades raksturlielumiem un nozīmīgo orgānu histopatoloģiju, izņemot ķermeņa masas samazināšanos un sēklinieku un olnīcu atrofiju, kas atbilst busulfāna lietošanai.

Kancerogenitātes pētījumi nav veikti, jo nebija pieejams adekvāts dzīvnieku modelis Strimvelis tumorigēnās ietekmes vērtēšanai – pelēm nebija iespējams sasniegt transducētu šūnu saglabāšanos ilgtermiņā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs hlorīds.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

6 stundas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā 15-30°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

50 ml etilēnvīnacetāta (EVA) infūzijas maiss ar *luer* adatas starpsavienojumu, kas noslēgts ar *luer* slēga uzgali, iepakots atkārtoti lietojamā ārējā iepakojumā.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Strimvelis piegādā tieši uz medicīnisko iestādi, kur tiks veikta infūzija. Infūzijas maiss(-i) ievietots(-i) slēgtā ārējā iepakojumā. Maisi līdz lietošanai jāglabā ārējā iepakojumā.

Strimvelis paredzēts tikai autologai lietošanai. Pirms infūzijas jāpārlicinās, ka pacienta identitāte atbilst būtiskajiem unikālajiem pacienta datiem uz primārā un/vai ārējā iepakojuma.

Infūzijas maiss lēnām jāsakalina, lai atkal disperģētu šūnu sakopojumus, un jāievada, izmantojot pārļiešanas sistēmu ar filtru, lai atdalītu jebkādu atlikušo šūnu sakopojumus.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas šūnas. Jāievēro vietējās bioloģiskās drošības vadlīnijas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Zālēs Strimvelis nav pārbaudīta infekcijas pārnesošu mikroorganismu klātbūtne. Tāpēc veselības aprūpes darbiniekiem, kas rīkojas ar Strimvelis, jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi, lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnese.

Darba virsmas un materiāli, kas varētu saskarties ar Strimvelis, jādezinficē ar piemērotu dezinfekcijas līdzekli.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām bioloģiskā drošuma prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1097/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2016. gada 26. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

MM/GGGG

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS(-I),
KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI
IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Strimvelis laišanas katras dalībvalsts tirgū reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāvienojas ar kompetento valsts institūciju par vecākiem/aprūpētājiem un veselības aprūpes speciālistiem paredzētu izglītojošu materiālu saturu un formu, parakstīšanas ierobežojumiem un kontrolētas piekļuves/līdzekļa lietošanas piekrišanas veidlapu, ietverot saziņas ceļus, izplatīšanas veidus un jebkādu citu programmas aspektus.

Strimvelis specializētā transplantācijas centrā ievadīs ārsti, kam ir pieredze pacientu ar ADA-SCID ārstēšanā un aprūpē un autologo CD34+ *ex vivo* gēnu terapijas līdzekļu lietošanā. Pirms ārstēšanas sākšanas nepieciešams aizpildīt līdzekļa lietošanas piekrišanas veidlapu.

Izglītojošajos materiālos ir jāaplūko šādi drošuma jautājumi/pamatelementi: autoimunitāte, atbildes reakcijas pret gēnu terapiju trūkums un ļaundabīgas slimības insercijas onkoģenēzes rezultātā (piemēram, leikoze, mielodisplāzija).

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
<p>Neintervences PASS: lai ilgstoši pētītu gēnu terapijas ar Strimvelis drošumu un efektivitāti, RAĪ jāveic ilgtermiņa prospektīvs, neintervences novērojuma pētījums, izmantojot datus no pacientu ar smagu kombinētu adenoziņa deamināzes imūndeficītu (ADA-SCID), kas ārstēti ar Strimvelis, reģistra un jāiesniedz pētījuma rezultātu dati. RAĪ novēros imūngenitātes, iestarpinātās mutaģenēzes un onkoģenēzes, kā arī aknu toksicitātes risku. RAĪ uzraudzīs angioedēmas, anafilaktisku reakciju, sistēmisku alerģisku traucējumu un smagu ādas blakusparādību rašanos novērošanas periodā, īpaši pacientiem, kam nav bijusi atbildreakcija un kas saņēmuši ERT vai SCT. RAĪ vērtēs arī neintervences dzīvildzi.</p>	<p>RAĪ plānos iekļaut PADZ regulārus reģistra progresu ziņojumus un iesniegs pētījuma starpziņojumus reizi 2 gados, kamēr turpināsies darbs ar reģistru. Starpreģistrācijas ziņojumi tiks iesniegti reizi 2 gados. Galīgais klīniskā pētījuma ziņojums jāiesniedz pēc tam, kad 50. pacientam bijusi 15 gadu</p>

	novērošanas vizīte; Q4 2037.
--	---------------------------------

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Strimvelis 1-10 miljonu šūnu/ml dispersija infūzijām.

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Autologa ar CD34⁺ šūnām bagātināta šūnu frakcija, kas satur CD34⁺ šūnas, transducētas ar retrovīrusa vektoru, kas kodē cilvēka ADA cDNS sekvenci, 1-10 miljonu CD34⁺ šūnu/ml koncentrācijā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija hlorīdu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām

Infūzijas maisu skaits:

Kopējais šūnu skaits: x 10⁶

CD34⁺ šūnas/kg: x 10⁶

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai autologai lietošanai.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz: {DD MMM GG} {hh:mm}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā 15-30°C

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas šūnas.
Neizlietotās zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām bioloģiskā drošuma vadlīnijām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1097/001

13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Sērija:
Pacienta ID:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
INFŪZIJAS MAISS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Strimvelis 1–10 miljonu šūnu/ml dispersija infūzijām
Intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Exp.: {DD MMM GG} {hh:mm}

4. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Lot:
Pacienta ID:
Maisa Nr.:

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

Kopējais šūnu skaits: $x 10^6$
CD34⁺ šūnas/kg: $x 10^6$

6. CITA

Tikai autologai lietošanai.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam vai aprūpētājam

Strimvelis 1-10 miljonu šūnu/ml dispersija infūzijām

Autologa ar CD34⁺ šūnām bagātināta šūnu frakcija, kas satur CD34⁺ šūnas, transducētas ar retrovīrusu vektoru, kas kodē cilvēka ADA cDNS sekvenci

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms Jums (vai Jūsu bērnam) ievada šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsi.
- Ja Jums (vai Jūsu bērnam) rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu. Jūsu ārsts Jums iedos Pacienta brīdinājuma kartīti. Rūpīgi to izlasiet un ievērojiet tajā sniegtos norādījumus.
- Vienmēr, apmeklējot savu ārstu vai medmāsu vai dodoties uz slimnīcu, parādiet Pacienta brīdinājuma kartīti.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Strimvelis un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Jums (vai Jūsu bērnam) ievada Strimvelis
3. Kā ievada Strimvelis
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Strimvelis
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Strimvelis un kādam nolūkam to lieto

Strimvelis pieder pie zālēm, ko sauc par **ģēnu terapiju**.

Strimvelis lieto, lai ārstētu smagu slimību, ko sauc par **ADA-SCID** (*adenozīna deamināzes-smags kombinēts imūndeficīts*). Šīs slimības gadījumā imūnsistēma nedarbojas pienācīgi, lai aizsargātu organismu pret infekcijām. Cilvēkiem ar ADA-SCID neizstrādājas pietiekami daudz par *adenozīna deamināzi* (*ADA*) dēvēta enzīma, jo to veidojošais gēns ir defektīvs.

Strimvelis lieto, lai ārstētu ADA-SCID, kad neviens no ģimenes locekļiem nav piemērots būt par cilmes šūnu donoru transplantācijai no savām kaulu smadzenēm.

Strimvelis gatavo īpaši katram pacientam, izmantojot paša pacienta kaulu smadzeņu šūnas. Tas darbojas, ievietojot cilmes šūnās kaulu smadzenēs jaunu gēnu, lai tās varētu izstrādāt ADA.

Strimvelis ievada “sistēmā” (*infūzijā*) vēnā (*intravenozi*). Vairāk informācijas par to, kas notiek pirms ārstēšanas un tās laikā, skatīt 3. punktā *Kā ievada Strimvelis*.

2. Kas Jums jāzina, pirms Jums (vai Jūsu bērnam) ievada Strimvelis

Strimvelis dažiem cilvēkiem nav piemērots

Strimvelis nedrīkst ievadīt, ja Jums (vai Jūsu bērnam):

- ir **alergija** pret kādu (*6. punktā minēto*) šo zāļu sastāvdaļu;
- ir vai agrāk bijis tāds **vēža** veids, ko sauc par *leikozi* vai *mielodisplāziju*;
- analizēs atklāts **HIV vai kāda cita infekcija** (ārsts Jums to pateiks);
- bijusi ārstēšana ar **gēnu terapiju**.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Jums (vai Jūsu bērnam) ievada šīs zāles, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Strimvelis gatavo īpaši no paša pacienta šūnām. To nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt kādam citam.

Jauna gēna ievietošanas process DNS var izraisīt leikozi. Klīniskos citu slimību (ne ADA-SCID) gēnu terapijas pētījumos dažiem pacientiem radās leikoze vai cita veida asins vēzis. Nevienam ar Strimvelis ārstētam pacientam tas nav konstatēts, tomēr ilgtermiņa novērošanā Jūsu ārstam norādīts uzraudzīt, vai Jums (vai Jūsu bērnam) nerodas leikozes pazīmes.

Pēc tam, kad Jums (vai Jūsu bērnam) ievadīs Strimvelis, Jūs vai Jūsu bērns nekad vairs nevarēsiet kā donors nodot asinis, orgānus vai audus. Tas ir tāpēc, ka Strimvelis ir gēnu terapijas zāles.

Kad ārstēšanu ar Strimvelis nevar veikt

Dažos gadījumos varētu nebūt iespējams veikt plānoto ārstēšanu ar Strimvelis. Tam var būt vairāki iemesli, piemēram:

- ja rodas sarežģījumi šūnu paņemšanas laikā zāļu izgatavošanai;
- ja nav pietiekami daudz pareizā veida šūnu zāļu izgatavošanai;
- ja zāles to gatavošanas laikā tikušas piesārņotas;
- ja aizkavējas zāļu piegāde klīnikai, kur tiek veikta ārstēšana.

Šādos gadījumos ārsts Jums (vai Jūsu bērnam) ievadīs aizstājošas cilmes šūnas, izmantojot rezerves paraugu, kas būs paņemts un glabāts pirms ārstēšanas sākšanas (*skatīt arī 3. punktu Kā ievada Strimvelis*).

Jums var būt nepieciešama cita ārstēšana

Zālēm Strimvelis pirms to lietošanas tiek veiktas vairākas pārbaudes. Strimvelis ievada neilgi pēc pagatavošanas, tāpēc līdz zāļu ievadīšanai daži šo pārbaudu gala rezultāti nebūs gatavi. Ja pārbaudes parādīs kaut ko, kas varētu ietekmēt Jūs (vai Jūsu bērnu), ārsts Jūs atbilstoši ārstēs.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Strimvelis Jums nedrīkst ievadīt, ja esat

grūtniece. Ja Jums pastāv grūtniecības iestāšanās iespējamība, ārstēšanas laikā un vēl vismaz 6 mēnešus pēc tam Jums jālieto barjeras kontracepcijas līdzeklis (piemēram, prezervatīvs).

Jums nedrīkst ievadīt Strimvelis, ja barojat ar krūti. Nav zināms, vai Strimvelis sastāvdaļas var pāriet mātes pienā.

Strimvelis satur nātriju

Šīs zāles satur aptuveni 3,5 mg nātrija mililitrā. Tas jāņem vērā pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

3. Kā ievada Strimvelis

Strimvelis ievada “sistēmā” (*infūzijā*) vēnā (*intravenozi*). To var ievadīt tikai specializētā slimnīcā un tikai ar ADA-SCID slimu pacientu ārstēšanā un šāda veida zāļu lietošanā pieredzējis ārsts.

Strimvelis var izgatavot tikai tad, ja ārsts no paša pacienta kaulu smadzenēm var paņemt pietiekami daudz pareizā veida šūnu.

Pirms Strimvelis pagatavošanas ārsts veiks pārbaudes, lai pārliecinātos, ka Jums (vai Jūsu bērnam) nav noteiktas infekcijas (skatīt 2. punktu).

Paņems divus paraugus

Pirms plānotās ārstēšanas ārsts paņems divus kaulu smadzeņu cilmes šūnu paraugus:

- **rezerves paraugu** vismaz 3 nedēļas iepriekš. To glabās, lai ievadītu pacientam cilmes šūnu aizstāšanai, ja Strimvelis nevar ievadīt vai ja tas neiedarbojas (*skatīt ‘Kad ārstēšanu ar Strimvelis nevar veikt’ 2. punktā*);
- **terapijas paraugu** 4 – 5 dienas iepriekš. To izmantos Strimvelis pagatavošanai, šūnās ievietojot jaunu gēnu.

Pirms ārstēšanas ar Strimvelis un tās laikā

Kad	Ko dara	Kāpēc
Vismaz 3 nedēļas pirms ārstēšanas	Paņem cilmes šūnu rezerves paraugu	lai glabātu rezervei (<i>skatīt iepriekš</i>)
Aptuveni 4–5 dienas pirms ārstēšanas	Paņem cilmes šūnu terapijas paraugu	lai pagatavotu Strimvelis (<i>skatīt iepriekš</i>)
3 dienas un 2 dienas pirms ārstēšanas	Četras reizes dienā divas dienas (kopā 8 devas) ievada zāles, ko sauc busulfāns	lai sagatavotu kaulu smadzenes Strimvelis ievadīšanai
Aptuveni 15–30 minūtes pirms ārstēšanas	Var ievadīt prethistamīna līdzekli	lai mazinātu iespējamību, ka Jums varētu būt reakcija pret infūziju
Strimvelis ievada...	“sistēmā” vēnā. Tas aizņems aptuveni 20 minūtes	

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Tās, kuras apzīmētas ar *, varētu būt attiecināmas uz busulfānu.

Ļoti biežas blakusparādības

Tās var skart **vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem**:

- iesnas vai aizlikts deguns (*alerģisks rinīts*),
- sēkšana, apgrūtināta elpošana (*astma*),
- iekaisusi, niezosa āda (*atopiskais dermatīts, ekzēma*),
- paaugstināta temperatūra (*drudzis*),
- pavājināta vairogdziedzera darbība (*hipotireoze*),
- paaugstināts asinsspiediens (*hipertensija*)*,
- sarkano vai balto asins šūnu skaita samazināšanās (*anēmija, neutropēnija*)*,
- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās*,
- asins analīžu rezultātos atklātas *antinukleārās antivielas un gludās muskulatūras antivielas*.

Ja Jums ir kādi jautājumi par simptomiem vai blakusparādībām vai ja uztraucaties par kādiem simptomiem,

→ konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Biežas blakusparādības

Tās var skart **ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem**. Tās visas izraisa imūnsistēma, kas kļuvusi pārāk aktīva un uzbrūk paša ķermeņa audiem:

- sarkani vai sārti punkti uz ādas, asinsizplūdumi zem ādas (*imūnā trombocitopēniskā purpura*),
- vairogdziedzera iekaisums (*autoimūns tiroidīts*),
- pēdu un plaukstu vājums un sāpes (*Gijēna-Barē sindroms*),
- aknu iekaisums (*autoimūns hepatīts*),
- samazināts asins šūnu skaits (*autoimūna hemolītiskā anēmija, autoimūna aplastiskā anēmija*),

- asins analīžu rezultātos atklātas *antineitrofilu citoplazmas antivielas*.

Ja Jums ir kādi jautājumi par simptomiem vai blakusparādībām vai ja uztraucaties par kādiem simptomiem,

→ **konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.**

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju*. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Strimvelis

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām (EXP), kas norādīts uz iepakojuma etiķetes un infūzijas maisa etiķetes.

Uzglabāt temperatūrā 15-30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Strimvelis satur

- Aktīvā viela ir autologa (pacienta paša) ar CD34⁺ šūnām bagātināta šūnu frakcija, kas satur CD34⁺ šūnas, transducētas ar retrovīrusu vektoru, kas kodē cilvēka ADA cDNS sekvenci. Koncentrācija ir 1-10 miljonu CD34⁺ šūnu/ml.
- Cita sastāvdaļa ir nātrijs hlorīds (*skatīt 2. punktu, Strimvelis satur nātriju*).

Strimvelis ārējais izskats un iepakojums

Strimvelis ir duļķaina vai dzidra, bezkrāsaina vai sāra šūnu dispersija infūzijai, kas piegādāta vienā vai vairākos infūzijas maisos. Infūzijas maisi ir slēgtā iepakojumā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Orchard Therapeutics (Netherlands) BV
Prins Bernhardplein 200,

1097 JB Amsterdam,
Nīderlande

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

Strimvelis piegādā tieši uz medicīnisko iestādi, kur tiks veikta infūzija. Infūzijas maiss(-i) ievietots slēgtā ārējā iepakojumā. Maisi līdz lietošanai jāglabā ārējā iepakojumā.

Strimvelis paredzēts tikai autologai lietošanai. Pirms infūzijas jāpārlicinās, ka pacienta identitāte atbilst būtiskajiem unikālajiem pacienta datiem uz infūzijas maisa(-iem) un/vai ārējā iepakojuma.

Infūzijas maiss lēnām jāskalina, lai atkal disperģētu šūnu sakopojumus, un jāievada, izmantojot pārļiešanas sistēmu ar filtru, lai atdalītu jebkādos atlikušos šūnu sakopojumus.

Pēc ievadīšanas maisa izskalošanai jāizmanto ar fizioloģisko šķīdumu pildīta 50 ml šļirce.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas šūnas. Jāievēro vietējās bioloģiskā drošuma vadlīnijas.

Zālēs Strimvelis nav pārbaudīta infekcijas pārnesošu mikroorganismu klātbūtne. Tāpēc veselības aprūpes darbiniekiem, kas rīkojas ar Strimvelis, jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi, lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnese.

Darba virsmas un materiāli, kas varētu saskarties ar Strimvelis, jādezinficē ar piemērotu dezinfekcijas līdzekli.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām bioloģiskā drošuma prasībām.