

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

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Strimvelis 1...10 x 10<sup>6</sup> 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

Ravim on pakitud ühte või mitmesse infusioonikotti. Iga patsiendispetsiifiline Strimvelis' e infusioonikott sisaldab 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 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> rakku/ml.

#### Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravimpreparaat sisaldab 0,15 mmol naatriumi ml kohta.

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 keskus 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. Seda tohib manustada ainult pärast patsiendi ja/või perekonnaga nõu pidamist. Patsiendid lülitatakse ravijärgsesse registrisse ja neid jälgitakse pikaajaliselt.

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

Vajalik on CD34<sup>+</sup> tüvirakkude varu, mis sisaldab vähemalt 1 x 10<sup>6</sup> 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 ravi järgselt.

Patsient peab olema võimeline loovutama piisavas koguses CD34<sup>+</sup> rakke, et saada minimaalselt 4 x 10<sup>6</sup> puhastatud CD34<sup>+</sup> rakku/kg, mis on vajalik Strimvelis'e tootmiseks.

Enne infusiooni tuleb kinnitada, et patsiendi isikuandmed vastavad olulistele ainukordsetele patsiendi andmetele ravimi 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 koguanus 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 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> rakku/kg.

Kui preparaat sisaldab vähem kui 2 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> rakku/kg, peab raviarst otsustama, kas preparaati manustada, lähtudes individuaalsest kasu/riski hinnangust. Ravi ebaõnnestumist on täheldatud patsiendil, kes sai kliinilistes uuringutes < 2 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> rakku/kg.

Strimvelis't manustatakse ainult ühekordselt.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

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

##### *Neerukahjustus*

Seda ravimit ei ole uuritud neerukahjustusega patsientidel. Annuse kohandamine ei ole arvatavasti vajalik.

##### *Maksakahjustus*

Seda ravimit ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel. Annuse kohandamine ei ole arvatavasti vajalik.

##### *Lapsed*

Strimvelis'e ohutus ja efektiivsus lastel alla kuue kuu või üle 6 aasta ja 7 kuu vanuses ei ole tõestatud (vt lõik 4.4). Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Strimvelis't manustatakse ainult veeniinfusiooni teel.

*Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid*

Tervishoiutöötajad peavad toote käsitlemisel rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid ja kaitseprille), et vältida nakkushaiguste võimalikku ülekannet.

Strimvelis' e ettevalmistamise, juhusliku kokkupuute ja hävitamise juhiste kohta vt lõik 6.6.

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 50 ml süstalt, mis on täidetud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

### **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**

#### Jälgitavus

Rakendada tuleb rakupõhiste uudsete ravimite jälgitavuse nõudeid. Jälgitavuse tagamiseks tuleb ravimi nimetust, partii numbrit ja ravitava patsiendi nime säilitada 30 aastat.

#### Autoloogseks kasutamiseks

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

#### Insertsionaalse onkogeneesi oht

On teatatud ühest T-rakulise lümfoidse leukeemia juhtumist 4,7 aastat pärast ravi Strimvelis'ega ADA-SCID'iga lapsel (vt lõik 4.8).

Soovitav on patsientide pikaajaline jälgimine vähemalt kord aastas toimuvate visiitide käigus esimesel üheteistkümnel aastal ning seejärel 13 ja 15 aastat pärast Strimvelis'ega ravi, mil hinnatakse täisverepilti koos leukotsüütide diferentseeritud valemiga, biokeemilisi näitajaid ja kilpnääret stimuleeriva hormooni taset.

#### Üldine

Strimvelis' e pikaajalisi toimeid ja ravivastuse püsivust ADA-SCID korral ei ole süstemaatiliselt hinnatud kauem kui 8 aastat pärast ravi (vt lõik 5.1).

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

Teatatud on naha papilloomi juhtudest, seerumivalkude nihetest elektrofooresil ning ühest lipofibroomi, ühest kopsus leiduva moodustise ja ühest T-rakkude retseptorite V-beeta repertuaari vähenemise juhust. Põhjuslikku seost preparaadiga ei ole kindlaks tehtud.

Mõningatel juhtudel ei pruugi patsient saada ravi preparaadi tootmisel ilmnevate probleemide tõttu. Pärast sellekohase informatsiooni saamist võib raviarstil olla vaja vastavalt muuta patsiendi raviprogrammi (st lõpetada ettevalmistav ravi busulfaaniga ja/või manustada tüvirakkude varu, kui see on kohaldatav).

Tuleb arvesse võtta müeloablatiivse konditsioneeriva ravi ravimite hoiatusi ja ettevaatusabinõusid.

#### Immuunsuse taastamine

Ravi järgselt paranes T-lümfotsüütide (CD3<sup>+</sup>) ja NK (CD56<sup>+</sup>) rakkude arv. Mediaansed väärtused 3 aastat pärast geeniteraapiat olid normivahemikust madalamad. Soovitav on järelkontrolli jätkamine.

#### Tsentraalveeni kateetri tüsistused, sealhulgas infektsioonid ja tromboosid

Kirjeldatud on tsentraalveeni kateetrite kasutamisega seotud kõrvaltoimeid (nt tõsised infektsioonid ja kateetri tromboseerumine). Patsiente tuleb jälgida kateetriga seotud võimalike kõrvaltoimete suhtes.

#### Ülitundlikkus ja infusiooniga seotud reaktsioonid

Seda ravimit tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel esineb ülitundlikkus aminoglükosiidide või veise seerumi albumiini suhtes.

#### Siirdamise ebaõnnestumine

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

Patsiente tuleb tähelepanelikult 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 teisi ADA-SCID ravivõimalusi.

#### Nakkusetekitaja ülekande

On olemas väike oht nakkusetekitajate ülekandeks. Strimvelis't manustavad tervishoiutöötajad peavad seetõttu pärast ravi jälgima patsiente infektsioonide nähtude ja sümptomite suhtes ning vajaduse korral vastavat ravi osutama.

#### Autoimmuunsus ja immunogeensus

ADA-SCID'ga patsientidel võib tekkida autoimmuunsus. Kliinilistes uuringutes tekkisid 67% (12/18) ravitud patsientidest kas autoantikehad või muud ilmingud (nt autoimmuunne trombotsütopeenia, autoimmuunne aplastiline aneemia, autoimmuunne hepatiit või Guillain-Barré sündroom) (vt lõik 4.8). Soovitav on kliinilise autoimmuunsuse regulaarne jälgimine. Strimvelis'ega ei ole immunogeensusu analüüse tehtud.

#### Alla 6 kuu või üle 6 aasta ja 7 kuu vanuste patsientide ravi

Seda ravi tuleb ettevaatusega kasutada alla 6 kuu või üle 6 aasta ja 7 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. Ravi järgset edukat T-rakkude teket mõjutab tõenäoliselt ka tüümuse jääkfunktsioon, mis suurematel lastel võib olla häirunud. Selle ravimi kasutamist patsientidel, kes on vanemad eelnevalt uuritustest, tuleb hoolega kaaluda ning teha seda ainult olukordades, kus kõik muud sobivad ravivõimalused on ammendatud.

#### Seroloogiline testimine

Kõiki patsiente tuleb enne luuüdi kogumist testida HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV ja mükoplasma suhtes, et tagada raku lähtematerjali sobivus Strimvelis' e tootmiseks.

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.

#### Vere, elundite, kudede ja rakkude annetamine

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

#### Pärast Strimvelis' e manustamist

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.

#### Naatriumisaldus

Ravim sisaldab 42...137 mg naatriumi ühes annuses, mis on võrdne 2...7%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

#### **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.

#### Elusvaktsiinid

Strimvelis' ega ravi järel ei ole elusviiruse vaktsiinidega immuniseerimise ohutust uuritud. Vaktsineerimine elusviiruse vaktsiinidega ei ole soovitatav 6 nädala jooksul enne mitte-müeloablatiivse konditsioneeriva ravi algust ning kuni hematoloogilise ja immunoloogilise taastumiseni pärast ravi Strimvelis' ega.

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

Kuna Strimvelis ei ole mõeldud kasutamiseks täiskasvanutel, ei ole inimeste andmed kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal ning loomade reproduktsiooniuringute andmed kättesaadavad. Fertiilsuse kohta vt konditsioneeriva ravipreparaadi ravimi omaduste kokkuvõtet. Tuleb märkida, et raviarst peab teavitama patsiendi vanemaid/hooldajaid spermatogooniliste tüvirakkude või munasarjakoe krüosäilitamise võimalustest.

#### **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 33 isikul, st 22 patsiendil, keda raviti kliinilises väljatöötamise programmis ja 11 patsiendil, keda raviti kommertsiaalses keskkonnas järelkontrolli mediaanse ajaga 12 aastat patsientide puhul, keda raviti kliinilistes uuringutes ja 1,5 aastat patsientide puhul, keda raviti kommertsiaalses keskkonnas. Võttes arvesse väikest patsientide populatsiooni ja kohortide suurust, ei pruugi alltoodud tabelis loetletu anda täielikku ülevaadet kõrvaltoimete iseloomust ja esinemissagedusest. Tõsised kõrvaltoimed on äge T-raku tüüpi leukeemia ja 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 ( $\geq 1/10$ ) ja sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

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

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Lümfoidsete T-rakkude leukeemia insertionaalse onkogeneesi tõttu*

Strimvelis'ega ravitud 33 ADA-SCID'ga patsiendist on teatatud ühest lümfoidse T-rakulise leukeemia juhtumist ühel lapsel (sagedus: 3%). See juhtum ilmnis 4,7 aastat pärast ravi Strimvelis'ega. Retroviiruse sisestuse koha (RIS) analüüsiga tuvastati üks domineeriv kloon, mis paiknes ligikaudu 40 kb ülesvoolu LMO2 geenist, tuntud onkogeenist, arvukusega  $\geq 98\%$ .

#### *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 teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) 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: L03AX.

#### Toimemehhanism

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

Pärast edukat siirdamist arvatakse preparaadi toime olevat eluaegne.

#### Farmakodünaamilised toimed

Geneetiliselt muundatud rakkude protsendi mediaan olulisse uuringusse kaasatud patsientide perifeerses 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%). Geneetiliselt muundatud rakkude protsendi mediaan pikaajalisse järelkontrolli kaasatud patsientide perifeerses veres 8. aastal CD19<sup>+</sup> rakkude puhul oli 97% (vahemik 1%...101%) ja CD3<sup>+</sup> rakkude puhul 101% (vahemik 1%...101%).

Transgeeni olemasolu viib ADA tootmise suurenemiseni. Üks aasta pärast ravi oli ADA (mononukleaarsete rakkude adenosindeaminaasi) 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 8-aastase järelkontrolli vältel.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Osana ühest avatud olulisest uuringust (AD1115611; N=12), kahest varajasest avatud pilootuuringust (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 x 10<sup>6</sup> 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 adenosindeaminaasiga (PEG-ADA). Eelnevalt PEG-ADA ravi saanud patsientidel lõpetati see ravi 10...22 päeva enne ravi Strimvelis' ega. Mediaanne vanus 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% asiaadid.

#### *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 1,01 (0,68...1,46)	12 0,38 <sup>c</sup> (0,21...0,65)
T-lümfotsüüdid (x10 <sup>6</sup> /l) n mediaan (vahemik)	11 88,0 (19...2718)	11 828,0 (309...2458)
Uuritavate %, kellel oli pärast ravi Strimvelis'ega 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 (≥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 visiidiil 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 antikehadega (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 koopiit/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 mediaanne kestus oli ligikaudu 12 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 piloottuuringus 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 ja pikaajalises järelkontrollis (LTFU) ravitud patsientidel vähenes raskete infektsioonide esinemissagedus kogu järelkontrolli perioodi vältel (tabel 2).

**Tabel 2 Raskete infektsioonide kumulatiivne esinemissagedus jälgimise inimaasta kohta (olulise uuringu ja pikaajalise järelkontrolli populatsioonid kokku)\***

Ajaperiood (aastad)	Enne ravi	Pärast ravi							
		3 kuud ...1 aasta	kuni 2 aastat	kuni 3 aastat	kuni 4 aastat	kuni 5 aastat	kuni 6 aastat	kuni 7 aastat	kuni 8 aastat
Uuritavate arv	17	17	17	17	16	15	15	15	15
Raskete infektsioonide arv	40	11	18	18	20	20	21	21	21
Raskete infektsioonide esinemissagedus inimaasta kohta	1,08	0,73	0,56	0,35	0,30	0,24	0,22	0,19	0,17

\* Ei sisalda ühelt 1. piloottuuringu patsiendilt saadud andmeid, kellele ei tehtud järelkontrolli enne 13. aastat pärast geeniteraapiat. n/a – ei ole asjakohane.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Strimvelis on autoloogne rakuravi. 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 busulfaaniga ravi 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 kõrvaltoimed 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 loomudel Strimvelis'e tumorigeense potentsiaali hindamiseks (hiirtel ei ole võimalik saavutada transdutseeritud rakkude pikaajalist püsivust).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumkloriid

### **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 etüleenvinüülatsetaadist (EVA) infusioonikott, millel on *luer-spike* ühendus ning on suletud *luer-lock*-korgiga ja mis on pakendatud kordvkasutatavasse väliskonteinerisse.

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

*Ravimi käsitlemisel või manustamisel tuleb järgida ettevaatusabinõusid*

Strimvelis't käsitsevad tervishoiutöötajad peavad rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid, kaitseriietust ja -prille), et vältida nakkushaiguste võimalikku ülekannet.

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.

#### *Ettevaatusabinõud ravimi hävitamiseks*

Kasutamata ravimi või jäätmematerjalide puhul tuleb järgida kohalikke juhiseid inimpäritolu materjali käsitlemiseks. Kõik materjalid, mis on kokku puutunud Strimvelis'ega (tahked ja vedelad jäätmed), tuleb käsitseda ja hävitada potentsiaalselt nakkusohtlike jäätmetena vastavalt kohalikele inimpäritolu materjali käsitlemise juhistele.

#### *Juhuslik kokkupuude*

Juhuslikku kokkupuudet Strimvelis'ega tuleb vältida. Juhuslikul kokkupuutel tuleb järgida kohalikke inimpäritolu materjalide käsitlemise juhiseid, mis võivad hõlmata saastunud naha pesemist ja saastunud riide eemaldamist. Strimvelis'ega potentsiaalselt kokku puutunud tööpinnad ja materjalid tuleb desinfitseerida sobiva desinfektsioonivahendiga.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Fondazione Telethon ETS

Via Varese 16/B  
00185 Rome  
Itaalia

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1097/001

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. mai 2016  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30. aprill 2021

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

KK.AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti 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 KASUTAMISEKSVABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

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

AGC Biologics S.p.A.  
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.

## **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 teavitusmaterjalide sisu ja formaadi, piiratud tingimustel väljastamise üksikasjad ning piiratud juurdepääsu/preparaadi nõusolekuvormi, sh teabeedastusvahendid, levitamisviisid ja mis tahes muud programmi aspektid.

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

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

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
<p>Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuring: Et uurida Strimvelis’ e geeniteraapia pikaajalist ohutust ja efektiivsust, peab müügiloa hoidja läbi viima pikaajalise prospektiivse mittesekkuva järelkontrolli uuringu, kasutades Strimvelis’ ega ravitud adenosiindeaminaasi 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 kavatseb perioodilisse ohutusaruandesse sisse viia regulaarsed registri arenguaruanded ja esitada uuringu vahearuandeid iga 2 aasta järel kuni registri lõpuni. Registri vahearuanded 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 x 10<sup>6</sup> 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 x 10<sup>6</sup> 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 autoloogseks 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 TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud rakke.

Kasutamata ravimi või jäätmematerjalide puhul tuleb järgida kehtivaid kohalikke inimpäritolu jäätmematerjalide käsitlemise nõudeid.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Fondazione Telethon ETS  
Via Varese 16/B  
00185 Rome  
Italia

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1097/001

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

Partii nr:  
Patsiendi ID:  
Ravimikood:

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

Põhjendus Braille mitte lisamiseks heaks kiidetud

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

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 x 10<sup>6</sup> 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:  
Koti nr:  
Patsiendi ID:  
Ravimikood:

**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 × 10<sup>6</sup> 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

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teie lapsele. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi manustamist teie lapsele lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teie lapsele vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti või meditsiiniõega.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Teie lapse arst annab teile patsiendi hoiatuskaardi, mis sisaldab olulist ohutusteavet teie lapse ravi kohta Strimvelis'ega. Lugege seda tähelepanelikult ja järgige seal toodud juhiseid.
- Kandke patsiendi hoiatuskaarti alati endaga kaasas ja näidake seda arstile või meditsiiniõele, kui teie laps neid külastab või kui teie laps pöördub haiglasse.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Strimvelis ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Strimvelis'e manustamist 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**. See valmistatakse spetsiaalselt iga patsiendi jaoks.

Strimvelis't kasutatakse lastel raske haiguse raviks, mille nimetus on adenosiindeaminaasi puudulikkusest tingitud raske kombineeritud immuunpuudulikkus ehk **ADA-SCID** (*adenosine deaminase-severe combined immune deficiency*). Seda kasutatakse juhul, kui teie laps ei saa luuüdi siirdamist peredonorilt, kuna sobivus ei ole piisavalt lähedane.

ADA-SCID tekib vigase geeni tõttu teie lapse immuunsüsteemi vererakkudes. Seetõttu ei tooda rakud piisavalt ensüümi, mida nimetatakse adenosiindeaminaasiks (ADA) ning teie lapse immuunsüsteem ei toimi õigesti, et kaitsta organismi infektsioonide eest.

Strimvelis'e valmistamiseks modifitseeritakse laboris teie lapse luuüdi tüvirakke, et lisada ADA'd tootev geen. Kui need modifitseeritud tüvirakud kantakse teie lapsele tagasi, võivad nad jaguneda, et toota erinevat tüüpi vererakke, sealhulgas teie lapse immuunsüsteemis osalevaid rakke.

## 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 laps:

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

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Teavet rakupõhiste ravimite kohta, nagu näiteks Strimvelis, tuleb säilitada haiglas 30 aastat. Teie lapse kohta hoitav teave on teie lapse nimi ja teie lapse saadud Strimvelis'e partii number.

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

Uue geeni sisestamine DNA'sse võib põhjustada verevähki. Ühel patsiendil on olnud mitu aastat pärast ravi varem Strimvelis'ega verevähi juhtum, mida nimetatakse leukeemiaks. Seetõttu on oluline jälgida oma last leukeemia sümptomite suhtes.

Nende hulka kuuluvad palavik, õhupuudus, kahvatus, öine higistamine, väsimus, lümfisõlmede turse, sagedad infektsioonid, kalduvus kergesti veritseda ja/või sinikad või väikesed punased või lillad laigud naha all. Kui teie lapsel tekib mõni neist sümptomitest, peate viivitamatult ühendust võtma oma arstiga.

Enne ravi Strimvelis'ega antakse teie lapsele teisi ravimeid (lisateavet nende ravimite, sealhulgas võimalike kõrvaltoimete kohta vt lõikudest 3 ja 4).

Kui teie laps on varem C-hepatiidi suhtes positiivse tulemuse andnud, saab teie last siiski teatud tingimustel ravida. Vajadusel arutab arst seda teiega.

Tsentraalveeni kateetrid on peened painduvad voolikud, mille arst sisestab suurde veeni, et pääseda ligi teie lapse vereringele. Nende kateetrite ohtudeks on nakkused ja trombide moodustumine. Arst ja meditsiiniõed jälgivad teie last võimalike tsentraalveeni kateetri tüsistuste suhtes.

Ravi Strimvelis'ega on mõnedel patsientidel ebaõnnestunud. Need patsiendid said alternatiivseid ravivõimalusi.

Ravi tagajärjel on väike nakkusoht. Teie lapse arstid ja meditsiiniõed jälgivad teda kogu infusiooni ajal nakkusnähtude suhtes ja osutavad vajadusel ravi.

Mõnel patsiendil võib tekkida autoimmuunsus, st vallanduda immuunvastus enda rakkude või kudede vastu (vt lõik 4). Vajadusel arutab teie lapse arst seda teiega.

Pärast ravi ei tohi teie laps mitte kunagi tulevikus verd, elundeid, kudesid ega rakke annetada. Seda seetõttu, et Strimvelis on geeniteraapia ravim.

### Kui Strimvelis'ega ravi ei saa lõpuni viia

Teatud juhtudel ei pruugi olla võimalik planeeritud Strimvelis'ega raviga edasi minna põhjustel nagu:

- probleem teie lapse luuüdist rakkude võtmisel ravimi valmistamiseks;
- teie lapse kehast võetud kudedes ei ole piisavalt õiget tüüpi rakke ravimi valmistamiseks;
- ravim ei vasta kõigile kvaliteeditestidele;
- viivitus ravimi jõudmisel haiglasse, kus teie last ravitakse.

Enne Strimvelis'e kasutamist tehakse teie lapsele luuüdi eemaldamiseks keemiaravi. Kui Strimvelis't ei saa pärast keemiaravi manustada või kui modifitseeritud tüvirakud ei jää püsima (ei siiratud) teie

lapse kehas, manustab arst 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 teie last, määrab arst teie lapsele vajaliku ravi.

### **Muud ravimid ja Strimvelis**

Teatage oma arstile, kui teie laps kasutab, on hiljuti kasutanud või võib kasutada mis tahes muid ravimeid.

Teie lapsele ei tohi anda vaktsiine, mida nimetatakse elusvaktsiinideks, 6 nädala jooksul enne, kui talle manustatakse konditsioneerivat ravimit Strimvelis'e ravi ettevalmistamiseks ega pärast ravi lapse immuunsüsteemi taastumise ajal.

### **Strimvelis sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab 42 kuni 137 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes annuses. See on võrdne 2 kuni 7%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

## **3. Kuidas Strimvelis't manustatakse**

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

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

### **Kogutakse kaks proovi**

Enne kavandatud ravi kogub arst kaks luuüdi rakkude proovi:

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

### **Enne Strimvelis'ega ravi ja ravi ajal**

<b>Millal</b>	<b>Mida tehakse</b>	<b>Miks</b>
Vähemalt 3 nädalat enne ravi	Kogutakse tüvirakkude varuproov	säilitatakse tagavaraks (vt eespool)
Ligikaudu 4...5 päeva enne ravi	Kogutakse tüvirakkude raviproov	Strimvelis'e valmistamiseks (vt eespool)
3 päeva ja 2 päeva enne ravi	Ravimit nimega busulfaan manustatakse 2 päeval 4 korda ööpäevas (kokku 8 annust)	et valmistada luuüdi ette Strimvelis'e raviks ja puhastada olemasolevatest tüvirakkudest
Ligikaudu 15...30 minutit enne ravi	Võidakse manustada antihistamiinset ravimit	et vähendada infusiooniga seotud reaktsiooni tekke tõenäosust



Strimvelis't manustatakse...	veeniinfusiooni teel. See kestab ligikaudu 20 minutit
------------------------------	--

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Strimvelis'ega seotud kõrvaltoimed on põhjustatud immuunsüsteemi üleaktiivsusest ja keha enda kudede ründamisest. Mõned kõrvaltoimed võivad olla seotud ka ravimiga busulfaan, mida kasutatakse teie lapse luuüdi ettevalmistamiseks raviks; need on tähistatud tärniga (\*) alltoodud loendis:

##### **Väga sage: 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*)\*;
- vere puna- või valgeliblede arvu vähenemine (*aneemia, neutropeenia*)\*;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (*mis näitab maksa stressi*)\*;
- *tuumavastaste antikehade ja silelihaste antikehade* positiivne tulemus vereanalüüsis (*mis võib viidata võimalikule autoimmuunsusele*).

##### **Sage: kuni ühel inimesel 10-st:**

- punased või punakaslillad täpid nahal, nahaalune verejooks (*autoimmuunne trombotsütopeenia*);
- kilpnäärme põletik (*autoimmuunne türeoidiit*);
- närvikahjustustest põhjustatud nõrkus ja valu jalgades ja kätes (*Guillain-Barré sündroom*);
- maksapõletik (*autoimmuunne hepatiit*);
- vererakkude arvu vähenemine (*autoimmuunne hemolüütiline aneemia, autoimmuunne aplastiline aneemia*);
- *neutrofiilide vastaste tsütoplasma antikehade* positiivne tulemus vereanalüüsis (*mis võib viia autoimmuunse põletiku ja veresoonte turseni ning võib suurendada infektsioonide taset*);
- verevähi tüüp, mida nimetatakse leukeemiaks.

Kui teil on küsimusi sümptomite või kõrvaltoimete kohta või kui mõni sümptom valmistab teile muret, pidage nõu oma lapse arsti või meditsiiniõega.

##### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teie lapsel 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 teatada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

#### 5. Kuidas Strimvelis't säilitada

**Järgmine teave on mõeldud ainult arstidele.**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida temperatuuril 15...30 °C.

See ravim sisaldab geneetiliselt muundatud inimrakke. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele inimpäritolu materjali käsitlemise juhistele. Kuna seda ravimit manustab kvalifitseeritud arst, vastutab tema toote õige hävitamise 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  $1...10 \times 10^6$  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.

### Müügiloa hoidja

Fondazione Telethon ETS  
Via Varese 16/B  
00185 Rome  
Itaalia

### Tootja

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

**Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.**

### 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:

#### Ravimi käsitlemisel või manustamisel tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Strimvelis't käsitlevad tervishoiutöötajad peavad rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid, kaitseriietust ja -prille), et vältida nakkushaiguste võimalikku ülekannet.

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

Strimvelis on ette nähtud üksnes autoloogseks kasutamiseks. Enne infusiooni tuleb kontrollida, kas patsiendi isikuandmed vastavad olulistele ainukordsetele patsiendi andmetele esmasel ja/või väliskonteineril.

Loksutage infusioonikotti ettevaatlikult, et rakkude agregaadid eralduksid; kasutage manustamiseks filtriga transfusioonisüsteemi, et eemaldada allesjäänud agregaadid.

Ettevaatusabinõud ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravimi või jäätmematerjalide puhul tuleb järgida kohalikke juhiseid inimpäritolu materjali käsitlemiseks. Kõik materjalid, mis on kokku puutunud Strimvelis'ega (tahked ja vedelad jäätmelad), tuleb käsitada ja hävitada potentsiaalselt nakkusohtlike jäätmetena vastavalt kohalikele inimpäritolu materjali käsitlemise juhistele.

Juhuslik kokkupuude

Juhuslikku kokkupuudet Strimvelis'ega tuleb vältida. Juhuslikul kokkupuutel tuleb järgida kohalikke inimpäritolu materjalide käsitlemise juhiseid, mis võivad hõlmata saastunud naha pesemist ja saastunud riide eemaldamist. Strimvelis'ega potentsiaalselt kokku puutunud tööpinnad ja materjalid tuleb desinfitseerida sobiva desinfektsioonivahendiga.