

**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 x 10<sup>6</sup> šūnu/ml dispersija infūzijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### 2.1. Vispārējs apraksts

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

### 2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Zāles iepakotas vienā vai vairākos infūzijas maisos. Katrs konkrētam pacientam paredzētais Strimvelis infūzijas maiss satur autologu ar CD34<sup>+</sup> šūnām bagātinātu, CD34<sup>+</sup> šūnas saturošu šūnu frakciju, kas transducēta ar retrovīrusa vektoru, kas kodē cilvēka ADA cDNS sekvenci.

Kvantitatīvā informācija par CD34<sup>+</sup> šūnu skaitu/kg un kopējo šūnu skaitu zālēs norādīta katras sērijas marķējumā. Koncentrācija ir 1–10 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> šūnu/ml.

### Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 0,15 mmol nātrija mililitrā.

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 adenoziņa 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<sup>+</sup> *ex vivo* gēnu terapijas zāļu lietošanā. Tas jāievada tikai pēc konsultēšanās ar pacientu un/vai ģimenes locekļiem. Pacienti būs jāiesaistās pēcterapijas reģistrā un jāatrodas ilgstošā novērošanā.

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

Nepieciešamas CD34<sup>+</sup> cilmes šūnu rezerves ar vismaz 1 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> 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 ir ilgstoša kaulu smadzeņu aplāzija.

Pacientam jāspēj nodot pietiekami daudz CD34<sup>+</sup> šūnu, lai iegūtu vismaz 4 x 10<sup>6</sup> attīrītu CD34<sup>+</sup> šūnu/kg, kas nepieciešamas Strimvelis ražošanai.

Pirms infūzijas jāpārliedz, ka pacienta identitāte atbilst būtiskajiem unikālajiem pacienta datiem uz zāļu 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 sērījveida 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 prethistamīna līdzekli.

### Devas

Ieteicamās Strimvelis devas ir robežās no 2 līdz 20 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> šūnu/kg.

Ja zāles satur mazāk kā 2 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> šūnu/kg, ārstējošajam ārstam jāizlemj, vai turpināt ievadīšanu, ņemot vērā individuālo ieguvumu un riska vērtējumu. Klīniskajos pētījumos pacientam, kuru ārstēja ar <2 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> šūnu/kg, konstatēts neveiksmīgs ārstēšanas iznākums.

Strimvelis jāievada tikai vienu reizi.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki pacienti*

Šīs zāles nav paredzētas lietošanai pacientiem > 65 gadu vecumā, un tās nav pētītas šajā vecuma grupā.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Šīs zāles nav pētītas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Nav paredzams, ka būtu jāpielāgo deva.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Šīs zāles nav pētītas 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 7 mēnešiem, nav pierādīta (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Strimvelis lietojams tikai intravenozā infūzijā.

### *Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām*

Veselības aprūpes speciālistiem, rīkojoties ar zālēm, jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi (valkājot cimdus un aizsargbrilles), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārneses.

Norādījumus par Strimvelis sagatavošanu, nejaūšu iedarbību un iznīcināšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Jāizmanto pārļiešanas sistēma ar filtru. Drīkst izmantot tikai lietošanai ar pārļiešanas sistēmām paredzētus filtrus, lai nepieļautu nejaūšu 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 50 ml šļirce, kas piepildīta ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) injekcijas šķīdumu.

### **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**

#### Izsekojamība

Ir jāpiemēro uz šūnām balstītu uzlabotas terapijas zāļu izsekojamības prasības. Lai nodrošinātu izsekojamību, dati par zāļu nosaukumu, sērijas numuru un ārstētā pacienta vārdu jā saglabā 30 gadus.

#### Autologa lietošana

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

#### Insercijas onkogenēzes risks

Ziņots par vienu limfoido T šūnu leikozes gadījumu bērnam ar ADA-SCID 4,7 gadus pēc ārstēšanas ar Strimvelis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientus vēlams uzraudzīt ilgtermiņā, nozīmējot vizītes vismaz reizi gadā pirmo vienpadsmit gadu garumā pēc ārstēšanas ar Strimvelis un tad pēc 13 un 15 gadiem un pārbaudot pilnu asinsainu ar diferenciāciju, bioķīmisko asins analīzi un vairogdziedzeri stimulējošo hormonu.

### Vispārīgi

Strimvelis ilgtermiņa iedarbība un atbildes reakcijas ilgums uz ADA-SCID nav sistemātiski novērtēti pēc 8 gadiem pēc ārstēšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Neimunoloģiskās ADA-SCID izpausmes var nepakļauties Strimvelis iedarbībai.

Ziņots par ādas papilomas un seruma proteīnu elektroforēzes noviržu gadījumiem un pa vienam lipofibromas, plaušu masas un samazināta T šūnu V bēta krājuma gadījumam. Nav pierādīta cēloņsakarība ar zāļu lietošanu.

Dažos gadījumos ražošanas problēmu dēļ pacientam var nebūt iespējams saņemt zāles. 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).

Jāņem vērā mieloablatīvo kondicionējošo zāļu brīdinājumi un piesardzības pasākumi.

### Imūnā rekonstitūcija

Klīnisko pētījumu laikā T limfocītu (CD3<sup>+</sup>) un NK (CD56<sup>+</sup>) šūnu skaits pēc ārstēšanas palielinājās. Rādītāju mediāna 3 gadus pēc ģēnu terapijas bija zem normas. Ieteicams turpināt novērošanu.

### Centrālā venozā katetra (CVC) komplikācijas, ieskaitot infekcijas un trombozes

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.

### Paaugstināta jutība un ar infūziju saistītas reakcijas

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

### Transplantācijas neveiksme

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

### Infekcijas izraisītāja pārnešana

Pastāv neliels infekcijas izraisītāju pārneses risks. Tādēļ veselības aprūpes speciālistiem, kuri nozīmē Strimvelis, pēc ārstēšanas jāuzrauga pacienti attiecībā uz infekcijas pazīmēm un simptomiem un, ja nepieciešams, atbilstoši jāārstējas.

### Autoimunitāte un 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). Ieteicams regulāri kontrolēt klīnisko autoimunitāti.

Nav pārbaudīta Strimvelis imunogenitāte.

#### Ārstēšana pacientiem, kas jaunāki par 6 mēnešiem un vecāki par 6 gadiem un 7 mēnešiem

Ārstēšana uzmanīgi jāpielieto pacientiem, kuri ir jaunāki par 6 mēnešiem un vecāki par 6 gadiem un 7 mēnešiem, jo par šīm vecuma grupām nav datu no klīniskajiem pētījumiem. Vecāki pacienti parasti ir mazāk spējīgi nodot lielu skaitu CD34<sup>+</sup> šūnu, kas var nozīmēt, ka vecākus pacientus nevar ārstēt. Sekmīgu T šūnu veidošanos pēc ārstēšanas varētu ietekmēt arī aizkrūts dziedzeru atlieku funkcija, kas lielākiem bērniem var tikt traucēta. Šo zāļu lietošana pacientiem, kas ir vecāki nekā iepriekš pētītie, rūpīgi jāapsver un jāparedz tikai gadījumiem, kad visas citas pieņemamās ārstēšanas iespējas ir izsmeltas.

#### Seroloģiskā pārbaude

Pirms kaulu smadzeņu ņemšanas visiem pacientiem jāveic HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV un mikoplazmas testi, lai nodrošinātu šūnu izejmateriāla atbilstību Strimvelis ražošanai.

Pacientus, kuriem iepriekš analizēs ticis atklāts C hepatīts, var ārstēt ar Strimvelis, ja, izmantojot nukleīnskābju testu, kura kvantitatīvās noteikšanas robeža ir  $\leq 15$  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.

#### Asins, orgānu, audu un šūnu ziedošana

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

#### Pēc Strimvelis ievadīšanas

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.

#### Nātrija saturs

Šīs zāles satur 42 līdz 137 mg nātrija vienā devā, kas ir līdzvērtīgi 2–7 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

### **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.

#### Dzīvās vakcīnas

Imunizācijas ar dzīvām vīrusu vakcīnām drošums ārstēšanas ar Strimvelis laikā vai pēc tās nav pētīts. Vakcinācija ar dzīvām vīrusu vakcīnām nav ieteicama 6 nedēļas pirms nemieloablatīvās kondicionēšanas sākuma un līdz hematoloģiskai un imunoloģiskai atveseļošanai pēc ārstēšanas ar Strimvelis.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Tā kā Strimvelis nav paredzēts lietošanai pieaugušajiem, nav pieejami dati par lietošanu grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā, kā arī dzīvnieku reprodukcijas pētījumi.

Attiecībā uz fertilitāti skatīt kondicionējošo zāļu aprakstu. Jāatzīmē, ka ārstējošajam ārstam jāinformē pacienta vecāki/aprūpētāji par spermatoģonālo cilmes šūnu vai olnīcu audu kriokonservācijas iespējām.

#### 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 33 pētāmajām personām, t.i. 22 pacientiem, kuri tika ārstēti klīniskās attīstības programmā, un 11 pacientiem, kuri tika ārstēti komerciālā vidē. Novērošanas ilguma mediāna bija 12 gadi pacientiem, kuri ārstēti klīniskajos pētījumos, un 1,5 gads pacientiem, kuri ārstēti komerciālā vidē.

Ņemot vērā nelielo pacientu populāciju un grupu lielumu, tabulā norādītās blakusparādības var neparādīt pilnu šo traucējumu veida un biežuma ainu. Smagas blakusparādības ietver T šūnu tipa akūta leukēmija un 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 ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ) un bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to būtiskuma samazinājuma secībā.

<b>Orgānu sistēmu grupa</b>	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>	Anēmija <sup>a</sup> , neitropēnija <sup>a</sup>	Autoimūna hemolītiskā anēmija, autoimūna aplastiskā anēmija, autoimūna trombocitopēnija
<b>Endokrīnie traucējumi</b>	Hipotireoze	Autoimūns tiroidīts
<b>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji</b>		T šūnu tipa akūta leukēmija
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>		Gijēna-Barē sindroms
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	Hipertensija <sup>a</sup>	
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	Astma, alerģisks rinīts	
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>		Autoimūns hepatīts
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	Atopisks dermatīts, ekzēma	

<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>	Drudzis	
<b>Izmeklējumi</b>	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis <sup>a</sup> , pozitīvas antinukleārās antivielas (ANA), pozitīvas gludās muskulatūras antivielas	Pozitīvas antineitrofilu citoplazmas antivielas

<sup>a</sup>Blakusparādības, ko uzskata par iespējami saistītām ar busulfāna lietošanu

#### Atsevišķu blakusparādību apraksts

##### *Limfoīdo T šūnu leikoze insercijas onkoģenēzes dēļ*

No 33 pacientiem, kuriem ADA-SCID ārstēja ar Strimvelis, ziņots par vienu limfoīdo T šūnu leikozes gadījumu vienam bērnam (biežums: 3 %). Šis notikums notika 4,7 gadus pēc ārstēšanas ar Strimvelis. Retrovīrusu ievietošanas vietas (*retroviral insertion site*, RIS) analizē tika identificēts viens dominējošais klons, kas atrodas apmēram 40 kb pirms LMO2 gēna, zināma onkoģena, ar pārpilnību  $\geq 98$  %.

##### *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: L03AX

#### Darbības mehānisms

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

Pēc veiksmīgas transplantācijas 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.

Transgēna 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  $0,9 \times 10^6$  –  $18,2 \times 10^6$  CD34+ šūnu/kg robežās. Visiem pacientiem pirms gēnu 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 pētāmajām 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 3 gadus pēc terapijas, smagu infekciju biežuma samazināšanās, T limfocītu (CD3+) skaita palielināšanās, un visām pētāmajām personām venozo eritrocītu dezoksiadenoziņa nukleotīdu (RBC dAXP) līmenis pēc sākumstāvokļa bija zem patoloģiskā līmeņa (>100 nmol/ml).

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

<b>Mērķa kritērijs</b>	<b>Sākotnēji/ pirms ārstēšanas<sup>a</sup></b>	<b>3. gads/ 3 gadi pēc ārstēšanas<sup>b</sup></b>
Dzīvildze		
n	Nav piemērojams	12
%		100%
Smagas infekcijas		

n	12	12
Smagu infekciju biežums novērošanas personā (95% ticamības intervāls)	1,01 (0,68-1,46)	0,38 <sup>c</sup> (0,21-0,65)
T limfocīti (x10 <sup>6</sup> /l)		
n	11	11
mediāna (robežas)	88,0 (19-2718)	828,0 (309-2458)
Pētāmās personas ar venozo RBC dAXP līmeni <100 nmol/ml pēc Strimvelis lietošanas (%) <sup>d</sup>	Nav piemērojams <sup>e</sup>	11
n		100%
%		

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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Smagas infekcijas ir tās, kuru dēļ nepieciešama hospitalizācija vai tās paildzināšana. 3 mēnešu hospitalizācijas periods tieši pēc gēnu terapijas netika iekļauts aprēķinos

<sup>d</sup> dAXP=dAMP+dADP+dATP. dAXP rezultāti balstās uz atbildreakciju sasniegušo pacientu daļas analīzi pēc gēnu terapijas, kura atbilda pietiekamas metaboliskas detoksifikācijas definīcijai, tādēļ sākotnējā vērtība nav piemērojama.

<sup>e</sup> 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 gēnu 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 gredzenu 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% dzīvildzi (arī 18 pētāmajām personām integrētajā analīzē), novērošanas ilguma mediānai esot aptuveni 7 gadi. Dzīvildze bez ievadīšanas šajā pivotālajā populācijā (definēta kā dzīvildze bez ilgtermiņa ( $\geq 3$  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 neievadīšanas 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	40	11	18	18	20	20	21	21	21
Smagu infekciju skaits persongadā	1,08	0,73	0,56	0,35	0,30	0,24	0,22	0,19	0,17

\* Nav iekļauti dati par vienu pacientu, kas apkopotā 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, izkliedes, metabolisma un eliminācijas pētījumi tam nav piemērojami.

## 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Reproduktivitātes un attīstības pētījumi nav veikti.

Pelēm veikts 4 mēnešu bioizkliedes pētījums. CD34<sup>+</sup> 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 klātbūtnei. Nebija nevēlamas reakcijas 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

Nātrija 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 etilēnvinilacetāta (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

*Piesardzības pasākumi, kas jāveic, rīkojoties vai ievadot zāles*

Veselības aprūpes speciālistiem, kuri rīkojas ar Strimvelis, jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi (valkājot cimdus, aizsargapģērbu un acu aizsargus), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārneses.

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 jāšaskalina, lai atkal disperģētu šūnu sakopojumus, un jāievada, izmantojot pārļiešanas sistēmu ar filtru, lai atdalītu jebkādu atlikušo šūnu sakopojumus.

*Piesardzības pasākumi, kas jāveic, iznīcinot zāles*

Attiecībā uz neizlietotajām zālēm vai izlietotajiem materiāliem jāievēro vietējās vadlīnijas par rīcību ar materiāliem, kas iegūti no cilvēka. Visi materiāli, kas bijuši saskarē ar Strimvelis (cietie un šķīdrie atkritumi), jāapstrādā un jāiznīcina kā potenciāli infekciozi atkritumi saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīcību ar materiāliem, kas iegūti no cilvēka.

*Nejauša iedarbība*

Jāizvairās no nejaušas Strimvelis iedarbības. Nejaušas iedarbības gadījumā jāievēro vietējās vadlīnijas par rīcību ar materiāliem, kas iegūti no cilvēka, kas var ietvert piesārņotās ādas nomazgāšanu un piesārņotu apģērbu novilkšanu. Darba virsmas un materiāli, kas potenciāli bijuši saskarē ar Strimvelis, ir jādezinficē ar atbilstošu dezinfekcijas līdzekli.

**7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Fondazione Telethon ETS  
Via Varese 16/B  
00185 Rome  
Itālija

**8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1097/001

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2016. gada 26. maijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 30 aprīlis

**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 (PSUR)**

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.

**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:

<b>Apraksts</b>	<b>Izpildes termiņš</b>
<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 adenoīna deamināzes imūndeficītu (ADA-SCID), kas ārstēti ar Strimvelis, reģistra un jāiesniedz pētījuma rezultātu dati. RAĪ novēros imūngenitātes, insercijas 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 novērošanas vizīte; Q4 2037.</p>



**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 x 10<sup>6</sup> šūnu/ml dispersija infūzijām.

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

Autologa ar CD34<sup>+</sup> šūnām bagātināta šūnu frakcija, kas satur CD34<sup>+</sup> šūnas, transducētas ar retrovīrusa vektoru, kas kodē cilvēka ADA cDNS sekvenci, 1–10 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> šūnu/ml koncentrācijā.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur arī nātrija hlorīdu.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Dispersija infūzijām

Infūzijas maisu skaits:

Kopējais šūnu skaits: x 10<sup>6</sup>

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

**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 cilvēku šūnas.

Attiecībā uz neizlietotām zālēm vai atkritumiem jāievēro vietējās vadlīnijas par rīcību ar materiāliem, kas iegūti no cilvēka.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Fondazione Telethon ETS  
Via Varese 16/B  
00185 Rome  
Itālija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/16/1097/001

**13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS**

Sērija:  
Pacienta ID:  
Ziedotāja ID numurs:

**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 x 10<sup>6</sup> 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:  
Maisa Nr.:  
Pacienta ID:  
Ziedotāja ID numurs:

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

Kopējais šūnu skaits: x 10<sup>6</sup>  
CD34<sup>+</sup> šūnas/kg: x 10<sup>6</sup>

**6. CITA**

Tikai autologai lietošanai.

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam vai aprūpētājam

### Strimvelis 1–10 x 10<sup>6</sup> šūnu/ml dispersija infūzijām

Autologa ar CD34<sup>+</sup> šūnām bagātināta šūnu frakcija, kas satur CD34<sup>+</sup> 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 Jūsu bērnam. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms Jūsu bērnam ievada šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jūsu bērnam svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet Jūsu bērna ārstam vai medmāsai.
- Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Jūsu bērna ārsts Jums iedos Pacienta brīdinājuma kartīti, kura satur svarīgu informāciju par Jūsu bērna ārstēšanu ar Strimvelis. Rūpīgi to izlasiet un ievērojiet tajā sniegtos norādījumus.
- Vienmēr nēsājiet līdzī Pacienta brīdinājuma kartīti un parādiet to ārstam vai medmāsai, kad Jūsu bērnam ir ielānota vizīte vai Jūsu bērns dodas uz slimnīcu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Strimvelis un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms 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**. Tās ir izgatavotas īpaši katram pacientam.

Strimvelis lieto bērniem, lai ārstētu smagu slimību, ko sauc par **ADA-SCID** (*adenozīna deamināzes-smags kombinēts imūndeficīts*). To lieto, kad neviens no ģimenes locekļiem nav piemērots būt par cilmes šūnu donoru transplantācijai no savām kaulu smadzenēm nesaderības dēļ.

ADA-SCID rodas nepareiza gēna dēļ Jūsu bērna imūnsistēmas asins šūnās. Tā rezultātā šūnas neražo pietiekami daudz enzīmu, ko sauc par *adenozīna deamināzi* (ADA), un Jūsu bērna imūnsistēma nedarbojas pienācīgi, lai aizsargātu organismu pret infekcijām.

Lai pagatavotu Strimvelis, laboratorijā tiek modificētas cilmes šūnas no Jūsu bērna kaulu smadzenēm, lai ievietotu gēnu, kas izstrādā ADA. Kad šīs modificētās cilmes šūnas tiek ievadītas atpakaļ Jūsu bērnam, tās var sadalīties, lai veidotu dažāda veida asins šūnas, ieskaitot šūnas, kas iesaistītas Jūsu bērna imūnsistēmā.



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

### Strimvelis dažiem cilvēkiem nav piemērots

Strimvelis nedrīkst ievadīt, ja Jūsu bērnam:

- ir **alerģija** 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

Informāciju, kas saistīta ar zālēm, kas radītas no šūnām, piemēram, Strimvelis, slimnīcā jāuzglabā 30 gadus. Informācija, kas tiek glabāta par Jūsu bērnu, būs Jūsu bērna vārds un saņemtā Strimvelis sērijas numurs.

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

Jauna gēna ievietošanas process DNS var izraisīt asins vēzi. Vairākus gadus pēc ārstēšanas ar Strimvelis vienam pacientam ir bijis asins vēzis, ko sauc par leikozi. Tāpēc ir svarīgi uzraudzīt, vai bērnam nav leikozes simptomu. Tie ietver drudzi, elpas trūkumu, bālumu, svīšanu naktī, nogurumu, limfmezglu pietūkumu, biežas infekcijas, tieksmi viegli asiņot un/vai radīt zilumus, vai sīkus sarkanus vai purpursarkanus plankumus zem ādas. Ja bērnam rodas kāds no šiem simptomiem, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Pirms ārstēšanas ar Strimvelis bērnam tiks ievadītas citas zāles (sīkāku informāciju par šīm zālēm, ieskaitot iespējamās blakusparādības, skatiet 3. un 4. punktā).

Ja Jūsu bērnam iepriekš ir bijis pozitīvs C hepatīta tests, Jūsu bērnu joprojām var ārstēt noteiktos apstākļos. Ja nepieciešams, ārsts to apspriedīs ar Jums.

Centrālās vēnas katetri ir plānas, elastīgas caurulītes, kuras ārsts ievieto lielajā vēnā, lai piekļūtu Jūsu bērna asinsritei. Šo caurulīšu risks ir infekcijas un trombu veidošanās. Ārsts un medmāsa uzraudzīs Jūsu bērnu, vai nav komplikāciju, kas radušās centrālās vēnas katetra dēļ.

Dažiem pacientiem ārstēšana ar Strimvelis ir bijusi neveiksmīga. Šie pacienti saņēma alternatīvas ārstēšanas iespējas.

Ārstēšanas rezultātā pastāv neliels infekcijas risks. Jūsu bērna ārsti un medmāsa visas infūzijas laikā novēros infekcijas pazīmes un, ja nepieciešams, nodrošinās ārstēšanu.

Dažiem pacientiem var attīstīties autoimunitāte, t.i., izraisīt imūnreakciju pret savām šūnām vai audiem (skatīt 4. punktu). Ja nepieciešams, bērna ārsts to apspriedīs ar Jums.

Pēc ārstēšanas Jūsu bērns nekad vairs nevarēs ziedot asinis, orgānus, audus vai šūnas. 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 vairāku iemeslu dēļ, piemēram:

- sarežģījumi šūnu paņemšanas laikā no Jūsu bērna kaulu smadzenēm, lai izgatavotu zāles;
- nav pietiekami daudz pareizā veida šūnu audos, kas ņemti no bērna ķermeņa, zāļu izgatavošanai;
- zāles neatbilst visiem kvalitātes testiem;
- kavēšanās ar zāļu piegādi klīnikai, kur tiek ārstēts Jūsu bērns.

Pirms Strimvelis lietošanas bērnam tiks veikta ķīmijterapija, lai likvidētu esošās kaulu smadzenes. Ja Strimvelis nevar ievadīt pēc ķīmijterapijas vai ja Jūsu bērna ķermenis nepieņem (atgrūž) modificētās cilmes šūnas, ārsts 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 pirms zāļu ievadīšanas daži šo pārbauzu galarezultāti nebūs gatavi. Ja pārbaudes parādīs kaut ko, kas varētu ietekmēt Jūsu bērnu, ārsts Jūsu bērnu atbilstoši ārstēs.

### **Citas zāles un Strimvelis**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

Jūsu bērnam 6 nedēļas nedrīkst ievadīt vakcīnas, ko sauc par dzīvajām vakcīnām, pirms viņam tiek ievadītas kondicionējošas zāles, lai sagatavotos ārstēšanai ar Strimvelis, kā arī pēc ārstēšanas, kamēr bērna imūnsistēma atveseļojas.

### **Strimvelis satur nātriju**

Šīs zāles satur 42 līdz 137 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa). Tas ir līdzvērtīgi 2 līdz 7 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

## **3. Kā ievada Strimvelis**

Strimvelis ievada pilienvaidā (*infūzijā*) vēnā (*intravenozi*). To jāievada tikai specializētā slimnīcā un tikai ar ADA-SCID slimu pacientu ārstēšanā un šāda veida zāļu lietošanā pieredzējušam ārstam.

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

### **Paņems divus paraugus**

Pirms plānotās ārstēšanas ārsts paņems divus kaulu smadzeņu šūnu paraugus:

- **rezerves paraugu**, kas paņemts vismaz 3 nedēļas pirms ārstēšanas ar Strimvelis. To glabās, lai ievadītu šūnu aizstāšanai, ja Strimvelis nevar ievadīt vai ja tas neiedarbojas (skatīt '*Kad ārstēšanu ar Strimvelis nevar veikt*' 2. punktā);
- **terapijas paraugu**, kas paņemts 4 – 5 dienas pirms ārstēšanas ar Strimvelis. 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	4 reizes dienā 2 dienas (kopā 8 devas) ievada zāles, ko sauc busulfāns	lai sagatavotu kaulu smadzenes ārstēšanai ar Strimvelis un likvidētu esošās cilmes šūnas
Aptuveni 15–30 minūtes pirms ārstēšanas	Var ievadīt prethistamīna līdzekli	lai mazinātu iespējamību, ka Jums varētu būt reakcija uz infūziju
Strimvelis ievada...	pilienveidā vēnā. Tas aizņems aptuveni 20 minūtes	

## 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Blakusparādības, kas saistītas ar Strimvelis, rodas no tā, ka imūnsistēma kļūst pārāk aktīva un uzbrūk paša organisma audiem. Dažas blakusparādības var būt saistītas arī ar busulfāna - zālēm, ko lieto, lai sagatavotu bērna kaulu smadzenes ārstēšanai; zemāk esošajā sarakstā tās ir atzīmēti ar zvaigznīti (\*).

### Ļoti biežas: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- iesnas vai aizlikts deguns (*alerģisks rinīts*),
- sēkšana, apgrūtināta elpošana (*astma*),
- iekaisusi, niezoša āda (*atopiskais dermatīts, ekzēma*),
- paaugstināta temperatūra (*drudzis*),
- pavājināta vairogdziedzera darbība (*hipotireoze*),
- paaugstināts asinsspiediens (*hipertensija*)\*,
- sarkano vai balto asins šūnu skaita samazināšanās (*anēmija, neitropēnija*)\*,
- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (kas norāda uz ietekmi uz aknām)\*,
- asins analīžu rezultātos atklātas *antinukleārās antivielas un gludās muskulatūras antivielas* (kas varētu liecināt par iespējamu autoimunitāti).

### Biežas: var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem

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

- asins analīžu rezultātos atklātas *antineitrofilu citoplazmas antivielas* (kas var izraisīt autoimūnu iekaisumu un asinsvadu pietūkumu un, iespējams, paaugstinātu infekciju līmeni),
- asins vēža veids, ko sauc par leikozi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par simptomiem vai blakusparādībām vai ja uztraucaties par kādiem simptomiem, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai medmāsu.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jūsu bērnam 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**

### **Šī informācija ir paredzēta tikai ārstiem.**

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.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka šūnas. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīcību ar materiāliem, kas iegūti no cilvēka. Tā kā šīs zāles ievadīs kvalificēts ārsts, viņi ir atbildīgi par pareizu produkta iznīcināšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Strimvelis satur**

- Aktīvā viela ir autologa (pacienta paša) ar CD34<sup>+</sup> šūnām bagātināta šūnu frakcija, kas satur CD34<sup>+</sup> šūnas, transducētas ar retrovīrusu vektoru, kas kodē cilvēka ADA cDNS sekvenci. Koncentrācija ir 1-10 × 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> šūnu/ml.
- Cita sastāvdaļa ir nātrija hlorīds (*skatīt 2. punktu, „Strimvelis satur nātriju”*).

### **Strimvelis ārējais izskats un iepakojums**

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

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Fondazione Telethon ETS  
Via Varese 16/B  
00185 Rome

Itālija

## **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**

*Piesardzības pasākumi, kas jāveic, rīkojoties vai ievadot zāles*

Veselības aprūpes speciālistiem, kas rīkojas ar Strimvelis, jāveic atbilstoši piesardzības pasākumi (valkājot cimdus, aizsargapģērbu un acu aizsargus), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnesanas.

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 jāšaskalina, lai atkal disperģētu šūnu sakopojumus, un jāievada, izmantojot pārļiešanas sistēmu ar filtru, lai atdalītu jebkādu atlikušos šūnu sakopojumus.

*Piesardzības pasākumi, kas jāveic, iznīcinot zāles*

Attiecībā uz neizlietotajām zālēm vai izlietotajiem materiāliem jāievēro vietējās vadlīnijas par rīcību ar materiāliem, kas iegūti no cilvēka. Visi materiāli, kas bijuši saskarē ar Strimvelis (cietie un šķidrie atkritumi), jāapstrādā un jāznīcina kā potenciāli infekciozi atkritumi saskaņā ar vietējām vadlīnijām par rīcību ar materiāliem, kas iegūti no cilvēka.

*Nejauša iedarbība*

Jāizvairās no nejaušas Strimvelis iedarbības. Nejaušas iedarbības gadījumā jāievēro vietējās vadlīnijas par rīcību ar materiāliem, kas iegūti no cilvēka, kas var ietvert piesārņotās ādas nomazgāšanu un piesārņotu apģērbu novilkšanu. Darba virsmas un materiāli, kas varētu saskarties ar Strimvelis, jādezinficē ar piemērotu dezinfekcijas līdzekli.