

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Strimvelis 1-10 x 10⁶ celler/ml infusionsvæske, dispersion

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

En autolog CD34⁺-beriget cellefraktion, som indeholder CD34⁺-celler transduceret med retroviral vektor, som koder for den humane adenosindeaminase (ADA)-cDNA-sekvens fra humane hæmatopoietiske stamceller/progenitorceller (CD34⁺).

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Lægemidlet er emballeret i én eller flere infusionsposer. Hver patientspecifik infusionspose med Strimvelis indeholder en autolog CD34⁺-beriget cellefraktion indeholdende CD34⁺-celler transduceret med retroviral vektor, som koder for den humane ADA-cDNA-sekvens.

De kvantitative oplysninger vedrørende CD34⁺-celler/kg og det totale antal celler i præparatet er anført på etiketten for hver batch. Koncentrationen er 1-10 x 10⁶ CD34⁺-celler/ml.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 0,15 mmol natrium pr. ml .

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, dispersion.

En uklar til klar, farveløs til lyserød dispersion af celler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Strimvelis er indiceret til behandling af svær kombineret immundefekt (SCID) forårsaget af adenosindeaminase-mangel (ADA-SCID) hos patienter, til hvem det ikke har været muligt at finde en egnet HLA (human leukocytantigen)-matchende beslægtet stamcelledonor (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administration

Strimvelis skal administreres på et specialiseret transplantationscenter af en læge med erfaring inden for behandling og håndtering af patienter med ADA-SCID og brug af autologe CD34⁺ *ex vivo*-genterapipræparater. Det bør kun administreres efter samtale med patienten og/eller dennes familie. Det forventes, at patienterne optages i et patientregister efter behandlingen og bliver fulgt i lang tid.

Strimvelis er udelukkende beregnet til autolog anvendelse (se pkt. 4.4).

En reserve af CD34⁺-stamceller med mindst 1×10^6 CD34⁺-celler pr. kg er nødvendig. Den skal høstes fra patienten mindst 3 uger inden behandlingen med Strimvelis. Stamcellerreserven udtages i tilfælde af behov for nødbehandling, hvis der skulle opstå fejl under fremstillingen af præparatet, transplantationssvigt eller langvarig knoglemarvsaplasi efter behandlingen.

Patienten skal kunne donere en tilstrækkelig mængde CD34⁺-celler til at opnå et minimum på mindst 4×10^6 rensede CD34⁺-celler/kg, som er nødvendige for at kunne fremstille Strimvelis.

Inden infusion skal det bekræftes, at patientens identitet stemmer overens med de unikke patientoplysninger på lægemidlets infusionspose/-poser og/eller -beholder (se pkt. 4.4 og 6.6).

Konditionering før behandling

Det anbefales at administrere 0,5 mg/kg busulfan intravenøst hver 6. time i to på hinanden følgende dage, startende tre dage før administration af Strimvelis. Den totale busulfandosis er 4 mg/kg fordelt på 8 doser a 0,5 mg/kg. Plasmakoncentrationen af busulfan skal måles med en passende metode ved seriel blodprøvetagning efter den første dosis hver dag. Hvis AUC for busulfan overskrider 4.000 nanogram/ml·t (974 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{minut}$), skal dosis nedsættes på passende vis, baseret på AUC.

Præmedicinering

Det anbefales at give intravenøs antihistamin 15-30 minutter inden infusion af Strimvelis.

Dosering

Det anbefalede dosisinterval for Strimvelis er mellem 2 og 20×10^6 CD34⁺-celler/kg.

Hvis præparatet indeholder under 2×10^6 CD34⁺-celler/kg, skal den behandlende læge beslutte, om administrationen skal gennemføres ud fra en individuel vurdering af benefit/risk-forholdet. Der blev observeret behandlingssvigt hos en patient, som i de kliniske studier blev behandlet med $< 2 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg.

Strimvelis skal kun administreres én gang.

Særlige populationer

Ældre

Lægemidlet er ikke beregnet til brug hos patienter > 65 år og er ikke undersøgt i denne aldersgruppe.

Nedsat nyrefunktion

Strimvelis er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dosisjustering forventes ikke at være nødvendig.

Nedsat leverfunktion

Lægemidlet er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion. Dosisjustering forventes ikke at være nødvendig.

Pædiatrisk population

Lægemidlets sikkerhed og virkning hos børn i en alder under 6 måneder og over 6 år og 7 måneder er ikke fastlagt (se pkt. 4.4). Der foreligger ingen data.

Administration

Strimvelis er kun til intravenøs infusion.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Sundhedspersoner skal træffe passende forholdsregler (brug af handsker og briller) ved håndtering af produktet for at undgå potentiel overførsel af smitsomme sygdomme.

For instruktioner vedrørende klargøring, utilsigtet eksponering og bortskaffelse af Strimvelis, se pkt. 6.6.

Der skal anvendes et transfusionssæt med filter. For at hindre utilsigtet fjernelse af celler fra præparatet bør der kun anvendes filtre, der er beregnet til at blive brugt med transfusionssæt.

Infusionshastigheden bør ikke overstige 5 ml/kg/t. Administrationsvarigheden er ca. 20 minutter (se pkt. 6.6). Efter administration skal posen skylles igennem med en 50 ml-sprøjte fyldt med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktuel eller tidligere leukæmi eller myelodysplasi.

Positiv test for hiv (humant immundefektvirus) eller tilstedeværelse af et andet overførbart infektiøs agens, som er anført i EU's gældende celle- og vævsdirektiv, før høstning af knoglemarv.

Tidligere genterapi.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

Kravene om sporbarhed for cellebaserede lægemidler til avanceret terapi vil være gældende. For at sikre sporbarheden skal produktets navn og batchnummer samt navnet på den behandlede patient gemmes i en periode på 30 år.

Autolog brug

Strimvelis er udelukkende beregnet til autolog brug og må aldrig gives til andre patienter end den oprindelige CD34⁺-celledonor.

Risiko for insertionel onkogenese

Ét tilfælde af lymfatisk T-celle leukæmi er blevet rapporteret hos et barn med ADA-SCID 4,7 år efter behandling med Strimvelis (se pkt. 4.8).

Det anbefales, at patienterne monitoreres langvarigt med kontroller mindst én gang om året i de første 11 år og derefter det 13. og 15. år efter behandling med Strimvelis. Disse kontroller skal omfatte komplet blodtælling med differentialtælling, biokemisk analyse og måling af thyroideastimulerende hormon.

Generelt

Langtidsvirkningerne og varigheden af respons på Strimvelis ved ADA-SCID er ikke blevet systematisk vurderet udover 8 år efter behandling (se pkt. 5.1).

Ikke-immunologiske manifestationer af ADA-SCID responderer muligvis ikke på Strimvelis.

Der blev rapporteret tilfælde af hudpapillom, abnorm serumproteinelektroforese og ét tilfælde af henholdsvis lipofibrom, pulmonal udfyldning og reduceret T-cellereceptor V-beta-repertoire. Der er ikke evidens for, at der er en årsagssammenhæng med præparatet.

I visse tilfælde vil patienten måske ikke kunne få Strimvelis på grund af fremstillingsproblemer. Når den behandelende læge har fået besked, bliver denne muligvis nødt til at ændre behandlingsprogrammet for patienten (dvs. afslutte konditioneringen med busulfan og/eller administrere stamcellereserven, hvis det er relevant).

Advarsler og forholdsregler for lægemidler til myeloablativ konditionering bør overvejes.

Immunrekonstitution

Under de kliniske forsøg steg antallet af T-lymfocytter (CD3⁺), og NK-celler (CD56⁺) steg efter behandlingen. De mediane værdier 3 år efter genterapien lå under normalområdet. Fortsat opfølgning anbefales.

Komplikationer forbundet med brug af centrale venekatetre, herunder infektioner og tromboser

Der er rapporteret om uønskede hændelser i forbindelse med brug af centrale venekatetre (CVC) (f.eks. alvorlige CVC-infektioner og trombose i anordningen). Patienterne skal monitoreres nøje for potentielle kateterrelaterede hændelser.

Overfølsomhed og infusionsrelaterede reaktioner

Der skal udvises forsigtighed ved brug af lægemidlet til patienter med overfølsomhed over for aminoglykosider eller bovint serumalbumin.

Mislykket inkorporering

Der har været tilfælde, hvor behandlingen ikke har været vellykket. For nogle patienter har det været nødvendigt at genoptage langvarig enzymsubstitutionsbehandling og/eller modtage en stamcelletransplantation (se pkt. 5.1).

Patienterne skal monitoreres tæt for forekomst af alvorlige og opportunistiske infektioner, immunrekonstitutionsparametre og behov for substitutionsbehandling med intravenøs immunglobulin (IVIG). I tilfælde med manglende respons anbefales det at iværksætte andre ADA-SCID-behandlinger under supervision af en læge.

Overførsel af en infektiøs agens

Der er en lille risiko for overførsel af smitsomme stoffer. Sundhedspersoner, som administrerer Strimvelis, skal derfor monitorere patienter for tegn og symptomer på infektion efter behandling og om nødvendigt give passende behandling.

Autoimmunitet og immungenicitet

Patienter med ADA-SCID kan udvikle autoimmunitet. 67 % (12 ud af 18) af behandlede patienter havde enten autoimmune antistoffer eller andre manifestationer (f.eks. autoimmun trombocytopeni, autoimmun aplastisk anæmi, autoimmun hepatitis og Guillain-Barré-syndrom) (se pkt. 4.8). Regelmæssig monitorering for klinisk autoimmunitet anbefales.

Der er ikke udført immungenicitetstestning af Strimvelis.

Behandling af patienter under 6 måneder og ældre end 6 år og 7 måneder

Behandlingen skal anvendes med forsigtighed hos patienter under 6 måneder og over 6 år og 7 måneder, da der ikke foreligger data fra kliniske studier i disse aldersgrupper. Ældre patienter har typisk sværere ved at donere et højt antal CD34⁺-celler, hvilket kan betyde, at ældre patienter ikke kan behandles. Vellykket dannelse af T-celler efter behandling kan også blive påvirket af tilbageværende thymusfunktion, som kan blive nedsat hos ældre børn. Brug af dette lægemiddel til patienter, som er ældre end dem, der tidligere er undersøgt, skal overvejes nøje og være forbeholdt tilfælde, hvor alle andre rimelige behandlingsmuligheder er udtømt.

Serologisk testning

All patienter skal testes for HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV og mykoplasma før høstning af knoglemarven for at garantere accept af cellematerialet fra donorstedet til fremstilling af Strimvelis. Patienter, der tidligere er testet positive for hepatitis C, kan behandles med Strimvelis, hvis en nukleinsyreamplifikationsstest med kvantifikationsgrænse på ≤ 15 internationale enheder/ml viser fravær af igangværende infektion. Der kræves mindst tre på hinanden følgende negative testresultater over en periode på mindst fire uger efter afslutning af behandling mod hepatitis C. Den sidste test må ikke udføres mere end tre dage før cellehøst.

Donation af blod, organer og væv

Patienter, som har fået Strimvelis, må ikke donere blod, organer, væv og celler til transplantation på noget tidspunkt fremover. Disse oplysninger er anført i patientoplysningskortet.

Efter administration af Strimvelis

Resultaterne for den anden kvalitetskontrol vil først foreligge, efter præparatet er blevet infunderet. Hvis der forekommer klinisk relevante kvalitetsproblemer, som f.eks. resultater uden for specifikationen, efter infusion af Strimvelis, vil den behandlende læge blive informeret. Lægen skal monitorere og/eller behandle patienten efter behov.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 42 til 137 mg natrium pr. dosis, svarende til 2 til 7 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Strimvelis forventes ikke at interagere med hepatiske CYP-enzymmer eller lægemiddeltransportører.

Levende vacciner

Sikkerheden af immunisering med levende vacciner efter behandling med Strimvelis er ikke blevet undersøgt. Vaccination med vacciner, der indeholder levende virus, anbefales ikke i de 6 uger forud for start af non-myeloablative konditionering og inden hæmatologisk og immunologisk restitution efter behandling med Strimvelis.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Da Strimvelis ikke er beregnet til brug hos voksne, foreligger der ingen data om anvendelse hos mennesker under graviditet eller amning, og der foreligger ingen dyrereproduktionsstudier.

Med hensyn til fertilitet, skal der henvises til produktresuméet for det konditionerende lægemiddel. Det bør bemærkes, at den behandlende læge skal underrette patientens forældre/plejepersoner om mulighederne for kryopræservering af spermatogonier eller ovarievæv.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Strimvelis har ingen eller kun ubetydelig langtidsvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Strimvelis' sikkerhed blev vurderet hos 33 forsøgspersoner, dvs. 22 patienter behandlet i det kliniske udviklingsprogram og 11 patienter behandlet indenfor generelle rammer med en median opfølgingsvarighed på 12 år for patienter behandlet i kliniske studier og 1,5 år for patienter behandlet i en kommerciel ramme. Som følge af den lille patientpopulation og størrelsen af kohorten giver bivirkningerne i nedenstående skema muligvis ikke et komplet billede af typen og hyppigheden af disse hændelser. Alvorlige bivirkninger inkluderer akut lymfatisk T-celle leukæmi og autoimmunitet (f.eks. autoimmun hæmolytisk anæmi, autoimmun aplastisk anæmi, autoimmun hepatitis, autoimmun trombocytopeni og Guillain-Barré-syndrom). Den hyppigst rapporterede bivirkning var pyreksi.

Bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed i henhold til MedDRA. Der benyttes følgende frekvenser: meget almindelig (> 1/10) og almindelig (> 1/100 til < 1/10).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
Blod og lymfesystem	Anæmi ^a , neutropeni ^a	Autoimmun hæmolytisk anæmi, autoimmun aplastisk anæmi, autoimmun trombocytopeni
Det endokrine system	Hypothyroidisme	Autoimmun thyroiditis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer		Akut lymfatisk T-celle leukæmi
Nervesystemet		Guillain-Barré-syndrom
Vaskulære sygdomme	Hypertension ^a	
Luftveje, thorax og mediastinum	Astma, allergisk rhinitis	
Lever og galdeveje		Autoimmun hepatitis
Hud og subkutane væv	Atopisk dermatitis, eksem	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	
Undersøgelser	Forhøjede leverenzym ^a , positivitet for antinukleære antistoffer (ANA) og glat muskulatur-antistof	Positivitet for anti-neutrofilocyt cytoplasma-antistof

^a Bivirkninger, som skønnes muligvis at være forbundet med konditionering med busulfan.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Lymfatisk T-celle leukæmi forårsaget af insertionel onkogenese

Ud af 33 patienter med ADA-SCID behandlet med Strimvelis blev der rapporteret ét tilfælde af lymfatisk T-celle leukæmi hos ét barn (hyppighed: 3 %). Denne hændelse forekom 4,7 år efter behandling med Strimvelis. En RIS-analyse (retroviral insertion site) identificerede en enkelt dominant klon, som befandt sig cirka 40 kb opstrøms fra LMO2-genet, et kendt onkogen, med en forekomst ≥ 98 %.

Immunrekonstitution

Alle de anførte bivirkninger i tabellen (bortset fra dem, der muligvis er relateret til busulfan) anses, på grund af deres art og tidsmæssige sammenhæng, for at være forbundet med immunrekonstitution. Disse autoimmune bivirkninger blev rapporteret hos forsøgspersoner efter generapi. Størstedelen blev rapporteret i opfølgingsperioden fra 3 måneder til 3 år og fortog sig bortset fra hypothyroidisme og positive ANA-tests. Derudover blev de allergirelaterede bivirkninger i tabellen oftest rapporteret i opfølgingsperioden fra 3 måneder til 3 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen data fra kliniske studier om overdosering af Strimvelis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunstimulerende midler, andre immunstimulerende midler, ATC-kode: L03AX.

Virkningsmekanisme

Efter infusion inkorporeres CD34⁺-cellerne i knoglemarven og vil igen være til stede i det hæmatopoietiske system i et størrelsesforhold, som udtrykker farmakologisk aktive niveauer af ADA-enzymet.

Efter vellykket inkorporering hos patienten forventes virkningerne af præparatet at vare resten af livet.

Farmakodynamisk virkning

De mediane procentandele af genmodificerede celler i perifert blod 1 og 3 år efter behandlingen hos patienter, der indgik i pivotalstudiet, var henholdsvis 28 % (6-92 %) og 30 % (8-101 %) for CD19⁺-celler og 73 % (20-100 %) og 67 % (39-82 %) for CD3⁺-celler. De mediane procentandele af genmodificerede celler i perifert blod efter 8 år hos patienter, der indgik i den langvarige opfølgning, var 97 % (interval: 1-101 %) for CD19⁺-celler og 101 % (interval: 1-101 %) for CD3⁺-celler.

Tilstedeværelse af transgenet medfører øget ekspresion af ADA. Et år efter behandlingen var den mediane ADA-aktivitet (adenosindeaminase i mononukleære celler) i lymfocytter i perifert blod 181,2 (42,1-1.678,2) nmol/t/mg protein sammenlignet med en *baseline*-median (interval) på 80,6 (30,5-92,3) nmol/t/mg protein. ADA-aktiviteten forblev forøget i hele den 8-årige opfølgingsperiode.

Klinisk virkning og sikkerhed

I alt 18 patienter med ADA-SCID blev behandlet med Strimvelis i et åbent pivotalstudie (AD1115611; N=12), i to tidlige åbne pilotstudier (AD1117054/AD1117056; N=3) og i et *compassionate use* program (AD1117064; N=3). Studierne vurderede Strimvelis i en dosering på 0,9-18,2 x 10⁶ CD34⁺-celler/kg. Alle patienter fik konditionering med busulfan inden genterapien, og de fleste fik en samlet dosis på 4 mg/kg intravenøst over 2 på hinanden følgende dage inden infusion af CD34⁺. Fire forsøgspersoner havde tidligere gennemgået en mislykket transplantation med stamceller fra en haploidentisk donor, og 15 ud af 18 forsøgspersoner havde tidligere fået enzymsubstitutionsbehandling med PEG-ADA (polyethylenglycol-modificeret bovin adenosindeaminase). Hos patienter, som tidligere havde fået PEG-ADA, blev denne behandling seponeret 10-22 dage inden behandlingen med Strimvelis. Medianalderen i programmet var 1,7 år (0,5-6,1 år), 61 % var drenge, 83 % var hvide (56 % kaukasisk/europæisk afstamning og 28 % arabisk/nordafrikansk afstamning), 11 % var afroamerikanere/afrikanere, og 6 % var asiater.

Patienter, som blev behandlet i pivotalstudiet

Effekten af Strimvelis blev vurderet i et 3-årigt åbent, prospektivt studie med børn, som ikke havde en søskende, som kunne være HLA-matchende stamcelledonor, og som enten ikke responderede tilstrækkeligt på PEG-ADA, var intolerant over for det, eller som ikke havde adgang til det.

Resultaterne efter 3 år for patienter, som blev behandlet i pivotalstudiet, er vist i tabel 1. Behandling med Strimvelis gav en 100 % overlevelseshastighed 3 år efter behandlingen, et fald i hyppigheden af svære infektioner,

en stigning i T-lymfocytter (CD3+), og alle forsøgspersoner havde venøst RBC-dAXP (erythrocyt-deoxyadenosinnukleotid)-niveau under patologisk niveau (> 100 nmol/ml) efter *baseline*.

Table 1. Resultater efter 3 år for ITT-populationen i pivotalstudiet*

Endepunkt	Baseline/ Før behandling ^a	År 3/ 3 år efter behandling ^b
Overlevelse n %	Ikke relevant	12 100 %
Svære infektioner n Forekomst af svære infektioner pr. personår (95 % konfidensinterval)	12 1,01 (0,68-1,46)	12 0,38 ^c (0,21-0,65)
T-lymfocytter (x10 ⁶ /l) n Median (interval)	11 88,0 (19-2.718)	11 828,0 (309-2.458)
% forsøgspersoner med venøs RBC-dAXP < 100 nmol/ml efter Strimvelis ^d n %	Ikke relevant ^e	11 100 %

* Inklusive data fra én patient indsamlet efter intervention med PEG-ADA (≥ 3 måneders behandling) eller hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

^a Baseret på hele perioden inden behandling for svære infektioner (indsamlet retrospektivt) og data indsamlet ved *baseline*-besøget for T-lymfocytter. Patient nr. 10 havde ingen *baseline*-værdi for T-lymfocytter.

^b Baseret på den 3-årige periode efter behandlingen for overlevelse og svære infektioner og data indsamlet ved 3-års-besøget for T-lymfocytter og dAXP. Patient nr. 8 udgik af studiet før 3-års-besøget og havde således ingen data for T-lymfocytter og dAXP.

^c Svære infektioner er infektioner, som kræver indlæggelse eller forlænget indlæggelse. Den 3 måneder lange indlæggelsesperiode umiddelbart efter genterapien indgik ikke.

^d dAXP=dAMP+dADP+dATP. Resultaterne af dAXP er baseret på en respondentanalyse af procentdelen af patienter efter genterapi, som opfyldte kravet til tilstrækkelig metabolisk afgiftning, hvorfor *baseline*-værdi ikke er relevant.

^e Ved *baseline* havde 9 ud af 11 patienter (82 %) dAXP < 100 nmol/ml. Alle disse patienter havde tidligere fået PEG-ADA.

T-cellefunktion: Hos patienterne, som blev behandlet i pivotalstudiet, blev der påvist T-celleproliferation som respons på stimulation med anti-CD3-antistoffer (median 62.629 cpm, interval 4.531 til 252.173) og fytohemagglutinin (median 140.642 cpm, interval 11.119 til 505.607) 1 år efter genterapien, og disse responser blev opretholdt til år 3. Resultater, der viser, at TREC (T-celle receptor excision cirkler) i lymfocytter i perifert blod steg til over *baseline*-niveau (median 141, interval 56 til 1.542 kopier/100 ng DNA) efter 1 år og blev opretholdt 3 år efter behandlingen, og at alle forsøgspersoner viste tegn på polyklonale V-betakæder på et eller flere tidspunkter efter genterapi, giver yderligere understøttende dokumentation for udvikling af funktionelle T-celler.

B-cellefunktion: Alle 12 forsøgspersoner, som blev behandlet i pivotalstudiet, fik behandling med intravenøst immunglobulin (IVIG) på screeningstidspunktet, og 7 forsøgspersoner (58 %) var stoppet med IVIG i løbet af opfølgingsperioden 0-3 år efter genterapi.

Langtidsopfølgning

Der blev observeret en 100 % overlevelsesrate for alle 12 forsøgspersoner, som blev behandlet i pivotalstudiet, og også for de 18 forsøgspersoner i den integrerede analyse, med en median opfølgning på ca. 12 år. Interventionsfri overlevelse i denne pivotale population (defineret som overlevelse uden behov for langvarig (≥ 3 måneder) genoptagelse af PEG-ADA eller stamcelletransplantation) var 92 % (11/12 forsøgspersoner) (82 % (14/17 forsøgspersoner) for den integrerede population). Der

manglede data for genoptagelse af PEG-ADA for en forsøgsperson, som blev behandlet i et pilotstudie, og som derfor ikke blev inkluderet som interventionsfri overlevelse i den integrerede population. Tre forsøgspersoner fik langvarig PEG-ADA (over 3 måneder kontinuerligt); to af disse forsøgspersoner undergik efterfølgende en matchende stamcelletransplantation fra en søskende, og en forsøgsperson forblev på kronisk PEG-ADA-behandling. En anden forsøgsperson havde behov for forbigående PEG-ADA-administration grundet en autoimmun hændelse (se pkt. 4.4).

Hos patienter, som blev behandlet i pivotalstudiet med langvarig opfølgning (LTFU), faldt forekomsten af svære infektioner i opfølgningsperioden (tabel 2).

Tabel 2. Kumulativ forekomst af svære infektioner observeret pr. patientår med eksponering (kombineret pivotal og LTFU ITT population)*

Tidsperiode	Før behandling	Efter behandling							
	Ikke relevant	mdr-1 år	Op til 2 år	Op til 3 år	Op til 4 år	Op til 5 år	Op til 6 år	Op til 7 år	Op til 8 år
Antal forsøgspersoner	17	17	17	17	16	15	15	15	15
Antal svære infektioner	40	11	18	18	20	20	21	21	21
Forekomst af svære infektioner pr. patientår	1,08	0,73	0,56	0,35	0,30	0,24	0,22	0,19	0,17

* Bortset fra data fra én patient fra Pilotstudie 1, som ikke blev fulgt op før 13 år efter gentterapi

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Strimvelis er autolog celleterapi. Strimvelis' beskaffenhed bevirker, at konventionelle studier af farmakokinetik, absorption, fordeling, biotransformation og elimination ikke er relevante.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført reproduktions- og udviklingsstudier.

Der blev udført et 4-måneders biodistributionsstudie med mus. CD34⁺-celler fra navlestrengsblod fra en rask person transduceret med den vektor, som bruges til fremstilling af Strimvelis, blev administreret intravenøst til mus efter konditionering med busulfan. Størstedelen af musene viste rekonstitution af det hæmatopoietiske system ved studiets afslutning. Der blev også påvist lave niveauer af humane celler og vektorsekvenser i ikke-hæmatopoietiske organer svarende til tilstedeværelse af blod indeholdende transducerede humane celler. Der sås ingen bivirkninger på overlevelse, hæmatologiske parametre eller histopatologi for større organer bortset fra vægttab og atrofi i testikler og ovarier forenelig med administration af busulfan.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier, da der ikke fandtes en passende dyremodel til vurdering af tumorpotentialet for Strimvelis, idet det ikke var muligt at opnå langvarig inkorporering af transducerede celler hos mus.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

6 timer

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved 15-30 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

50 ml infusionspose af ethylenvinylacetat (EVA) med luer-lock sammenkobling, som er lukket med en hætte. Posen leveres i en genanvendelig ydre beholder.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Forholdsregler som skal tages ved håndtering eller administration af lægemidlet

Sundhedspersoner, som håndterer Strimvelis, skal derfor tage passende forholdsregler (brug af handsker, beskyttelsesbeklædning og øjenværn) for at undgå potentiel overførsel af smitsomme sygdomme.

Strimvelis transporteres direkte til det hospital, hvor infusionen skal gives. Infusionsposen/-poserne er placeret i en lukket ydre beholder. Poserne skal opbevares i den ydre beholder indtil brug.

Strimvelis er alene beregnet til autolog anvendelse. Inden infusion skal det sikres, at patientens identitet svarer til de unikke patientoplysninger på den primære og/eller ydre beholder.

Vend forsigtigt infusionsposen op og ned for at dispergere eventuelle celleaggregater og udfør infusionen med et transfusionssæt med filter for at fjerne eventuelle tilbageværende celleaggregater.

Regler for bortskaffelse af lægemidlet

Lokale retningslinjer for håndtering af materiale, der stammer fra mennesker, skal følges for bortskaffelse af ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf. Alt materiale, som har været i kontakt med Strimvelis (flydende og fast affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt infektiøst affald i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af materiale, der stammer fra mennesker.

Utilsigtet eksponering

Utilsigtet eksponering for Strimvelis skal undgås. Lokale retningslinjer for håndtering af materiale, der stammer fra mennesker, skal følges i tilfælde af utilsigtet eksponering, hvilket kan omfatte at vaske kontamineret hud og fjerne kontamineret beklædning. Arbejdsoverflader og materialer, som kan have været i kontakt med Strimvelis, skal dekontamineres med et passende desinfektionsmiddel.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/ B
00185 Rome
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1097/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26 maj 2016

Dato for seneste fornyelse: 30 april 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

AGC Biologics S.p.A.
58 Via Olgettina
20132
Milano
Italien

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

AGC Biologics S.p.A.
58 Via Olgettina
20132
Milano
Italien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Før lancering af Strimvelis i hvert enkelt medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen og den nationale lægemiddelmyndighed blive enige omkring indholdet og udformningen af uddannelsesmateriale til forældre/plejepersonale og sundhedspersonale, om detaljer vedrørende den begrænsede ordination og om kontrolleret adgang/samtykkeerklæring, herunder mediekommunikation, distributionsmetoder og andre aspekter af programmet.

Strimvelis vil blive administreret på et specialiseret transplantationscenter af læger med erfaring i behandling og håndtering af patienter med ADA-SCID og brug af autologe CD34+ *ex vivo*-genterapi-præparater. En udfyldt samtykkeerklæring er påkrævet, før behandling startes.

Uddannelsesmateriale skal omhandle følgende sikkerhedsanliggender/hovedelementer: Autoimmunitet, manglende respons på genterapi, og malignitet pga. insertionel mutagenese (f.eks. leukæmi, myelodysplasi).

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltning:

Beskrivelse	Tidsfrist
<p>Ikke-interventionssikkerhedsundersøgelser efter tilladelse til markedsføring (PASS): For at undersøge langtidssikkerheden og -virkningen af Strimvelis-genterapi skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre et langtids-, prospektivt, ikke-interventions-opfølgingsstudie med data fra et register over patienter med svær kombineret adenosindeaminase-immundefekt (ADA-SCID) behandlet med Strimvelis samt indsende resultaterne. Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil følge op på risikoen for immungenicitet, insertionel mutagenese og onkogenese samt levertoksicitet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil vurdere forekomsten af angioødem, anafylaktiske reaktioner, systemiske allergiske reaktioner og alvorlige hudreaktioner i opfølgingsperioden, særligt hos de patienter, som ikke opnåede succesfuldt respons, og som fik enzymsubstitutionsterapi eller stamcelletransplantation. Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil også evaluere interventionsfri overlevelse.</p>	<p>Indehaveren af markedsførings-tilladelsen skal inkludere regelmæssige rapporter af fremdriften af registret i PSUR'en og skal udarbejde interimstudierapporter hvert andet år, indtil registret er færdigt. Der skal indsendes interimregisterrapporter hvert andet år. Den endelige studie-rapport skal indsendes efter den 50. patient har været til 15 års-opfølgings-besøget; 4. kvartal 2037.</p>

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE EMBALLAGE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Strimvelis 1-10 x 10⁶ celler/ml infusionsvæske, dispersion.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En autolog CD34⁺-beriget cellefraktion, som indeholder CD34⁺-celler transduceret med retroviral vektor, som koder for den humane ADA-cDNA-sekvens, med en koncentration på 1-10 x 10⁶ CD34⁺-celler/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natriumchlorid

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion.

Antal infusionsposer:

Samlet celleantal: x 10⁶

CD34⁺-celler/kg: x 10⁶

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse.

8. UDLØBSDATO

EXP: {DD MM ÅÅ} {tt:mm}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved 15-30 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede humane celler.
Lokale retningslinjer for håndtering af materiale, der stammer fra mennesker, skal følges for bortskaffelse af ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1097/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot:
Patient-ID:
DIN:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**INFUSIONSPOSE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Strimvelis 1-10 x 10⁶ celler/ml infusionsvæske, dispersion.
Til intravenøs brug.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP: {DD MMM ÅÅ} {tt:mm}

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot:
Posenr.:
Patient-ID:
DIN:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Samlet celleantal: x 10⁶
CD34⁺-celler/kg: x 10⁶

6. ANDET

Udelukkende til autolog anvendelse.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten eller omsorgspersonen

Strimvelis 1-10 × 10⁶ celler/ml infusionsvæske, dispersion

Autolog CD34⁺-beriget cellefraktion, som indeholder CD34⁺-celler transduceret med retroviral vektor, som koder for den humane ADA-cDNA-sekvens

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, dit barn får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger for dit barn.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg dit barns læge eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt dit barns læge eller sundhedspersonalet, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.
- Dit barns læge vil give dig et patientoplysningskort med vigtige sikkerhedsinformationer om dit barns behandling med Strimvelis. Læs det nøje og følg instruktionerne.
- Hav altid patientoplysningskortet med dig, og vis det altid til lægen eller sundhedspersonalet, når dit barn ser dem, eller hvis dit barn skal på hospitalet.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn får Strimvelis
3. Sådan gives Strimvelis
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Strimvelis er en type lægemiddel, som bruges til **genterapi**. Det fremstilles specielt til hver enkelt patient.

Strimvelis bruges hos børn til at behandle en alvorlig sygdom kaldet **ADA-SCID** (*svær kombineret adenosindeaminase-immundefekt*). Det bruges, når dit barn ikke kan få et knoglemarvstransplantat fra en donor i familien, da deres match ikke er god nok.

ADA-SCID forårsages af et defekt gen i blodcellerne i dit barns immunsystem. Cellerne kan derfor ikke producere nok af et enzym, som kaldes *adenosindeaminase* (ADA), så dit barns immunsystem ikke fungerer, som det skal, og derfor ikke kan forsvare kroppen mod infektioner.

Strimvelis fremstilles ved at modificere stamceller fra dit barns knoglemarv på laboratoriet ved at indføre et nyt gen, som producerer ADA. Når dit barn får disse modificerede stamceller igen, kan de dele sig og producere forskellige typer blodceller, herunder cellerne involveret i dit barns immunsystem.

2. Det skal du vide, før du (eller dit barn) får Strimvelis

Strimvelis er ikke egnet til visse personer

Dit barn må ikke få Strimvelis:

- hvis dit barn er **allergisk** over for nogen af indholdsstofferne (angivet i punkt 6)

- hvis dit barn har eller har haft *myelodysplasi* eller en type **cancer**, som kaldes *leukæmi*
- hvis dit barn er testet positiv for **hiv eller andre infektioner** (din læge vil rådgive dig om dette)
- hvis dit barn allerede er blevet behandlet med **genterapi**.

Advarsler og forsigtighedsregler

Information om cellebaserede produkter, såsom Strimvelis, skal gemmes på hospitalet i 30 år. De oplysninger, som gemmes om dit barn, vil være dit barns navn og det batchnummer af Strimvelis, som dit barn modtog.

Strimvelis er fremstillet ud fra patientens egne celler. Lægemidlet må aldrig gives til andre.

Indsættelse af et nyt gen i DNA'et kan forårsage blodkræft. Der har været et tilfælde af blodkræft, kaldet leukæmi, hos én patient flere år efter behandling med Strimvelis. Det er derfor vigtigt, at du overvåger dit barn for symptomer på leukæmi. De kan inkludere feber, åndenød, bleghed, nattesved, træthed, hævede lymfekirtler, hyppige infektioner, blødningstendens eller let til at få blå mærker, eller små røde eller lilla pletter under huden. Hvis dit barn udvikler nogen af disse symptomer, skal du straks kontakte din læge.

Inden behandling med Strimvelis vil dit barn få andre lægemidler (se pkt. 3 og 4 for mere information om disse lægemidler, herunder mulige bivirkninger).

Hvis dit barn tidligere er testet positiv for hepatitis C, kan dit barn stadig behandles under visse omstændigheder. Din læge kan drøfte dette med dig efter behov.

Centrale venekatetre er tynde, fleksible slanger, som indføres af en læge i en stor vene hos dit barn for at få adgang til blodløbet. Risiciene ved disse slanger er infektion og dannelsen af blodpropper. Lægerne og sygeplejerskerne vil overvåge dit barn for komplikationer relateret til det centrale venekateter.

Behandling med Strimvelis har ikke været vellykket hos nogle patienter. Disse patienter fik alternativ behandling.

Der er en lille risiko for infektion som følge af behandlingen. Dit barns læger og sygeplejersker vil overvåge dit barn under infusionen for tegn på infektion og behandle dit barn, hvis der skulle blive behov for det.

Nogle patienter kan udvikle autoimmunitet, dvs. udløse en immunrespons mod deres egne celler eller væv (se afsnit 4). Dit barns læge vil drøfte dette med dig, hvis det skulle blive nødvendigt. Efter behandlingen må dit barn ikke donere blod, organer eller væv på noget tidspunkt i fremtiden. Grunden til dette er, at Strimvelis er et genterapipræparat.

Når behandlingen med Strimvelis ikke kan gennemføres

I visse tilfælde vil det muligvis ikke kunne lade sig gøre at påbegynde den planlagte behandling med Strimvelis af grunde, som f.eks.:

- et problem med at udtage cellerne fra dit barns knoglemarv for at fremstille medicinen
- ikke et tilstrækkeligt antal af den rette type celler i vævet udtaget fra dit barns krop til at fremstille medicinen
- medicinen opfyldte ikke alle kvalitetstest
- en forsinkelse under transporten af medicinen til det hospital, hvor dit barn bliver behandlet.

Før dit barn får Strimvelis, vil det få kemoterapi for at fjerne den eksisterende knoglemarv. Hvis Strimvelis ikke kan administreres efter kemoterapi, eller hvis de modificerede stamceller ikke finder sig til rette (inkorporeres) i dit barns krop, vil lægen give dit barn erstatningsstamceller fra den reserveprøve, som blev taget og gemt, inden behandlingen startede (se også punkt 3, *Sådan gives Strimvelis*).

Du kan have brug for anden behandling

Strimvelis underkastes en række tests, inden det bruges. Da lægemidlet indgives kort tid efter fremstillingen, vil de endelige resultater af nogle af disse tests ikke foreligge, før det gives. Hvis resultaterne af testene viser noget, som kan påvirke dit barn, vil lægen give dit barn en passende behandling.

Brug af anden medicin sammen med Strimvelis

Fortæl altid lægen, hvis dit barn tager, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Dit barn må ikke få vacciner, som kaldes levende vacciner, i 6 uger efter modtagelse af den konditionerende medicin, der gives som forberedelse på Strimvelis behandling, mens dit barns immunsystem kommer sig.

Strimvelis indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 42 til 137 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. dosis. Dette svarer til 2 til 7 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan gives Strimvelis

Strimvelis gives i et drop (*infusion*) i en vene (*intravenøst*). Det skal indgives på et specialiseret hospital af en læge, som har erfaring med behandling af patienter med ACA-SCID og med brug af denne type medicin.

Inden Strimvelis fremstilles, udfører lægen nogle tests for at sikre, at dit barn ikke har visse infektioner (se punkt 2).

Der indsamles to prøver

Lægen udtager to prøver af celler fra knoglemarven inden den planlagte behandling:

- **Reserveprøven**, der tages mindst 3 uger før behandlingen med Strimvelis. Den gemmes, så den kan gives som erstatningsceller, hvis Strimvelis ikke kan gives eller ikke virker (se '*Når behandlingen med Strimvelis ikke kan gennemføres*' i punkt 2).
- **Behandlingsprøven**, der tages 4-5 dage før behandlingen med Strimvelis. Den bruges til at fremstille Strimvelis ved at indføre et nyt gen i cellerne.

Før og under behandling med Strimvelis

Hvornår	Hvad sker der	Hvorfor
Mindst 3 uger før behandlingen	Reserveprøve af stamceller udtages	gemmes som reserve (se ovenfor)
Ca. 4-5 dage før behandlingen	Behandlingsprøve af stamceller udtages	til fremstilling af Strimvelis (se ovenfor)
3 dage og 2 dage før behandlingen	Et lægemiddel kaldet busulfan gives 4 gange dagligt i 2 dage (8 doser i alt)	for at klargøre knoglemarven til behandling med Strimvelis og rydde eksisterende stamceller
Ca. 15-30 minutter før behandlingen	Der kan gives et antihistaminpræparat	for at mindske risikoen for, at du får bivirkninger i forbindelse med infusionen
Strimvelis gives...	i et drop i en vene. Det tager ca. 20 minutter	

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkningerne forbundet med Strimvelis skyldes, at immunsystemet bliver overaktivt og angriber kroppens egne væv. Nogle bivirkninger kan desuden være relateret til busulfan lægemidlet, som anvendes til at klargøre dit barns knoglemarv til behandlingen; disse er markeret med en stjerne (*) i nedenstående liste.

Meget almindelige: Kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer:

- løbende eller tilstoppet næse (*allergisk rhinitis*)
- hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær (*astma*)
- irriteret, kløende hud (*eksem*)
- forhøjet temperatur
- underaktiv skjoldbruskkirtel (*lavt stofskifte*)
- forhøjet blodtryk (*hypertension*)*
- nedsat antal røde eller hvide blodceller (*anæmi, neutropeni*)*
- forhøjede leverenzymmer (hvilket angiver stress for leveren)*
- positive blodprøveresultater for *antinukleære antistoffer* og *glat muskelatur-antistof* (som kan angive mulig autoimmunitet)

Almindelige: Kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer.

- røde eller lilla pletter på huden, blødning under huden (*autoimmun trombocytopeni*)
- betændelseslignende reaktion (inflammation) i skjoldbruskkirtlen (*autoimmun thyroiditis*)
- svaghed og smerter i fødder og hænder forårsaget af nerveskader (*Guillain-Barré-syndrom*)
- leverbetændelse (*autoimmun hepatitis*)
- nedsat antal blodceller (*autoimmun hæmolytisk anæmi, autoimmun aplastisk anæmi*)
- positive blodprøveresultater for anti-neutrofilocyt cytoplasma-antistof (hvilket kan medføre autoimmun inflammation og hævelse af blodkarrene og muligvis øget infektionsniveau)
- en type blodkræft kaldet leukæmi

Hvis du har spørgsmål om symptomer eller bivirkninger, eller hvis du har symptomer, som bekymrer dig, kontakt dit barns læge eller sygeplejerske.

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Følgende information er kun beregnet til læger.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato og det tidspunkt (EXP), som står på etiketten på beholderen og infusionsposen.

Opbevares ved 15-30 °C.

Denne medicin indeholder genmodificerede humane celler. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer vedrørende håndtering af materiale, der stammer fra mennesker.

Da dette lægemiddel indgives af en læge, er denne ansvarlig for korrekt bortskaffelse af præparatet. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Strimvelis indeholder:

- Aktivt stof: en autolog CD34⁺-beriget cellefraktion, som indeholder CD34⁺-celler transduceret med retroviral vektor, som koder for den humane ADA-cDNA-sekvens. Koncentrationen er $1-10 \times 10^6$ CD34⁺-celler/ml. Autolog betyder, at cellefraktionen stammer fra patienten selv.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid (se punkt 2, "*Strimvelis indeholder natrium*").

Udseende og pakningsstørrelser

Strimvelis er en uklar til klar, farveløs til lyserød dispersion (opslæmning) af celler til infusion, som leveres i en eller flere infusionsposer. Infusionsposerne leveres i en lukket beholder.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italien

Fremstillere

AGC Biologics S.p.A.
58 Via Olgettina
20132
Milano
Italien

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Sundhedspersoner, som håndterer Strimvelis, skal derfor tage passende forholdsregler (brug af handsker, beskyttelsesbeklædning og øjenværn) for at undgå potentiel overførsel af smitsomme sygdomme.

Strimvelis transporteres direkte til det hospital, hvor infusionen skal gives. Infusionsposen er placeret i en lukket ydre beholder. Poserne skal opbevares i den ydre beholder indtil brug.

Strimvelis er alene beregnet til autolog brug. Inden infusion skal det sikres, at patientens identitet svarer til de unikke patientoplysninger på infusionsposen/-poserne og/eller den ydre beholder.

Vend forsigtigt infusionsposen op og ned for at dispergere eventuelle celleaggregater og udfør infusionen med et transfusionssæt med filter for at fjerne eventuelle tilbageværende celleaggregater.

Regler for bortskaffelse af lægemidlet

Lokale retningslinjer for håndtering af materiale, der stammer fra mennesker, skal følges for bortskaffelse af ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf. Alt materiale, som har været i kontakt med Strimvelis (flydende og fast affald) skal håndteres og bortskaffes som potentielt infektiøst affald i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af materiale, der stammer fra mennesker.

Utilsigtet eksponering

Eksponering for Strimvelis ved et uheld skal undgås. Lokale retningslinjer for håndtering af materiale, der stammer fra mennesker, skal følges i tilfælde af utilsigtet eksponering, hvilket kan omfatte at skylle kontamineret hud og fjerne kontamineret beklædning. Arbejdsoverflader og materiale, som kan have været i kontakt med Strimvelis, skal dekontamineres med et passende desinfektionsmiddel.