

**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 millioner celler/ml infusionsvæske, dispersion.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### 2.1 Generel beskrivelse

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

### 2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Det færdige præparat består af en eller flere ethylvinylacetat- (EVA) poser, som indeholder en autolog CD34<sup>+</sup>-beriget cellefraktion indeholdende CD34<sup>+</sup>-celler transduceret med retroviral vektor, som koder for den humane ADA-cDNA-sekvens.

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

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 0,15 mmol natrium pr. ml (se pkt. 4.4).

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<sup>+</sup> *ex vivo*-genterapipræparater. Strimvelis 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.

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

Patienten skal kunne donere en tilstrækkelig mængde CD34<sup>+</sup>-celler til at opnå de mindst 4 millioner rensede CD34<sup>+</sup>-celler/kg, som er nødvendige for at kunne fremstille Strimvelis.

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

Inden infusion skal det bekræftes, at patientens identitet stemmer overens med de unikke patientoplysninger på Strimvelis infusionsposen/-poserne og/eller -beholderen (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 µmol/l·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 millioner CD34<sup>+</sup>-celler/kg.

Hvis præparatet indeholder under 2 millioner CD34<sup>+</sup>-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 millioner CD34<sup>+</sup>-celler/kg.

Strimvelis skal kun administreres én gang.

#### Særlige populationer

##### *Ældre*

Strimvelis 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*

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

##### *Pædiatrisk population*

Strimvelis' sikkerhed og virkning hos børn under 6 måneder og over 6 år og 1 måned er ikke fastlagt (se pkt. 4.4). Der foreligger ingen data.

#### Administration

Strimvelis er til intravenøs infusion.

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 50 ml natriumchloridinjektionsvæske.

#### Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede celler. Lokale retningslinjer for biosikkerhed for sådanne præparater skal følges (se pkt. 6.6).

Strimvelis er ikke testet for overførbare infektiøse agenser. Sundhedspersoner, som håndterer Strimvelis, skal derfor tage passende forholdsregler for at undgå potentiel overførsel af smitsomme sygdomme.

### **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**

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

I visse tilfælde vil patienten måske ikke kunne få Strimvelis på grund af fremstillingsproblemer. Når den behandlende 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).

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.

Strimvelis skal anvendes med forsigtighed hos patienter over 6 år og 1 måned og under 6 måneder, da der ikke foreligger data fra kliniske studier i disse aldersgrupper. Ældre patienter har typisk sværere ved at donere et højt antal CD34<sup>+</sup>-celler, hvilket kan betyde, at ældre patienter ikke kan behandles. Succesfuld dannelse af T-celler efter behandling med Strimvelis kan også blive påvirket af tilbageværende thymusfunktion, som kan blive nedsat hos ældre børn. Brug af Strimvelis 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.

Patienter, der tidligere er testet positive for hepatitis C, kan behandles med Strimvelis, hvis en nukleinsyreamplifikations-test med kvantifikationsgrænse på  $\leq 15$  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.

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

Der er ikke rapporteret om leukæmi eller myelodysplasi efter behandling med Strimvelis. Der er dog dokumenteret vektorindsættelse i kromosomale regioner, der tidligere er forbundet med leukæmi i sammenlignelige studier med genterapi til Wiskott Aldrichs syndrom, X-SCID og kronisk granulomatøs sygdom. Retrovirale indsættelsessteder (RIS) er påvist ved siden af eller inden i CCND2 og LMO2, og der er en potentiel risiko for leukæmisk transformation efter behandling med Strimvelis. 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.

Langtidsvirkningerne og varigheden af respons på Strimvelis ved ADA-SCID kendes ikke (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.

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

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

Der er ikke udført immungenicitetstestning af Strimvelis.

Patienterne kan udvikle autoimmunitet. 67 % (12 af 18) af de patienter, som fik Strimvelis, havde enten autoimmune antistoffer eller andre manifestationer (f.eks. autoimmun trombocytopeni, autoimmun aplastisk anæmi, autoimmun hepatitis og Guillain-Barré-syndrom (se pkt. 4.8)).

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.

Antallet af T-lymfocytter (CD3+) og NK-celler (CD56+) steg efter behandlingen med Strimvelis. De mediane værdier 3 år efter genterapien lå under normalområdet. Fortsat opfølgning anbefales. Der blev rapporteret om hudpapillom, abnorm serumproteinelektroforese og ét tilfælde af henholdsvis lipofibrom, pulmonal udfyldning og reduceret T-celleceptor V-beta-repertoire. Der er ikke evidens for, at der er en årsagssammenhæng med præparatet.

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

#### Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 0,15 mmol natrium/ml. Der skal tages højde for dette hos patienter, som er på en diæt med et kontrolleret natriumindhold.

### **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.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Fertile kvinder

Da Strimvelis administreres efter konditionering med busulfan, skal fertile patienter anvende sikker barrierekontraception, når Strimvelis administreres og i mindst 6 måneder derefter.

### Graviditet

Der foreligger ingen kliniske data om eksponerede graviditeter.  
Der er ikke udført studier af reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Strimvelis må ikke bruges under graviditet.

### Amning

Det vides ikke, om Strimvelis udskilles i human mælk. Virkningen på ammede børn efter administration af Strimvelis til deres mødre er ikke undersøgt.

Strimvelis må ikke gives til ammende kvinder.

### Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningerne af Strimvelis på human fertilitet. Virkningerne på han- og hundyr fertilitet er ikke blevet undersøgt i dyrestudier.

## **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 18 forsøgspersoner med en median opfølgingsvarighed på 12 år. Som følge af den lille patientpopulation og størrelsen af kohorten giver bivirkningerne i skemaet ikke et komplet billede af typen og hyppigheden af disse hændelser. Alvorlige bivirkninger inkluderer 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	$\geq 1/10$
Almindelig	$\geq 1/100$ til $< 1/10$

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

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Meget almindelig</b>	<b>Almindelig</b>
<b>Blod og lymfesystem</b>	Anæmi <sup>a</sup> Neutropeni <sup>a</sup>	Autoimmun hæmolytisk anæmi, autoimmun aplastisk anæmi, autoimmun trombocytopeni
<b>Det endokrine system</b>	Hypothyroidisme	Autoimmun thyroiditis
<b>Nervesystemet</b>		Guillain-Barré-syndrom
<b>Vaskulære sygdomme</b>	Hypertension <sup>a</sup>	
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	Astma, allergisk rhinitis	
<b>Lever og galdeveje</b>		Autoimmun hepatitis
<b>Hud og subkutane væv</b>	Atopisk dermatitis, eksem	
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Pyreksi	
<b>Undersøgelser</b>	Forhøjede leverenzym <sup>a</sup> , positivitet for antinukleære antistoffer (ANA) og glat muskulatur-antistof	Positivitet for anti-neutrofilocyt cytoplasmantistof

<sup>a</sup> Bivirkninger, som skønnes muligvis at være forbundet med konditionering med busulfan.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### 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: endnu ikke tildelt.

#### Virkningsmekanisme

Efter infusion inkorporeres CD34<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-celler og 73 % (20-100 %) og 67 % (39-82 %) for CD3<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-celler og 101 % (interval: 1-101 %) for CD3<sup>+</sup>-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 millioner CD34<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>. 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 % overlevelsesrate 3 år efter behandlingen, et fald i hyppigheden af svære infektioner, en stigning i T-lymfocytter (CD3<sup>+</sup>), og alle forsøgspersoner havde venøst RBC-dAXP (erythrocyt-deoxyadenosinnukleotid)-niveau under patologisk niveau (> 100 nmol/ml) efter *baseline*.

**Table 1. Results after 3 years for ITT-population in pivotal study\***

Endepunkt	Baseline/ Før behandling <sup>a</sup>	År 3/ 3 år efter behandling <sup>b</sup>
Overlevelse n %	Ikke relevant	12 100 %
Svære infektioner n Forekomst af svære infektioner pr. personår (95 % konfidensinterval)	12 1,10 (0,74-1,58)	12 0,429 <sup>c</sup> (0,24-0,72)
T-lymfocytter (x10 <sup>6</sup> /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 <sup>d</sup> n %	Ikke relevant <sup>e</sup>	11 100 %

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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

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

<sup>d</sup> 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.

<sup>e</sup> 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 % overlevelseshastighed 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 ( $\geq 3$  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 opfølgingsperioden (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	32	11	18	18	20	20	21	21	21
Forekomst af svære infektioner pr. patientår	0,86	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 genterapi

## 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<sup>+</sup>-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 uønskede virkninger 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 Hjælpemidler

Natriumchlorid

### 6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, 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**

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 brug. 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.

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede celler. Lokale retningslinjer for biosikkerhed skal følges (se pkt. 4.2).

Strimvelis er ikke testet for overførbare infektiøse agenser. Sundhedspersoner, som håndterer Strimvelis, skal derfor tage passende forholdsregler for at undgå potentiel overførsel af smitsomme sygdomme.

Overflader og materiale, som kan have været i kontakt med Strimvelis, skal dekontamineres med et passende desinfektionsmiddel.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for biosikkerhed.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1097/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 26 maj 2016

**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 periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger 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.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **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.

Uddannelses materialet 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
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.	Indehaveren af markedsførings-tilladelsen skal inkludere regelmæssige rapporter af fremdriften af registret i PSUR'en og skal udarbejde interimere studierapporter hvert andet år, indtil registret er færdigt. Der skal indsendes interimere registerrapporter hvert andet år. Den endelige studie-rapport skal indsendes efter den 50. patient har været til 15 års-opfølgings-besøget; 4. kvartal 2037.

**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 millioner celler/ml infusionsvæske, dispersion.

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

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

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også natriumchlorid

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusionsvæske, dispersion.  
Antal infusionsposer:

Samlet celleantal:       x 10<sup>6</sup>  
CD34<sup>+</sup>-celler/kg:       x 10<sup>6</sup>

**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 celler.  
Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes i overensstemmelse med de lokale retningslinjer for biosikkerhed.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1097/001

**13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER**

Lot:  
Patient-ID:

**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 millioner 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:

Patient-ID:

Posenr.:

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

Samlet celleantal:       x 10<sup>6</sup>

CD34<sup>+</sup>-celler/kg:       x 10<sup>6</sup>

**6. ANDET**

Udelukkende til autolog anvendelse.

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten eller omsorgspersonen

### Strimvelis 1-10 millioner celler/ml infusionsvæske, dispersion

Autolog CD34<sup>+</sup>-beriget cellefraktion, som indeholder CD34<sup>+</sup>-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, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du (eller dit barn, hvis han/hun er patienten) får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du (eller dit barn) får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.
- Din læge vil give dig et patientoplysningskort. Læs det nøje og følg instruktionerne.
- Vis altid patientoplysningskortet til din læge eller sundhedspersonalet, når du ser dem, eller hvis du skal på hospitalet.

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du (eller 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**.

Strimvelis bruges til at behandle en alvorlig sygdom kaldet **ADA-SCID** (*svær kombineret adenosindeaminase-immundefekt*). Denne sygdom betyder, at immunsystemet ikke fungerer, som det skal, og derfor ikke kan forsvare kroppen mod infektioner. Personer med ADA-SCID kan ikke producere nok af et enzym, som kaldes *adenosindeaminase (ADA)*, fordi det gen, som koder for ADA, ikke virker, som det skal.

Strimvelis bruges til at behandle ADA-SCID, når der ikke blandt familiemedlemmerne er en person, der er egnet til at donere stamceller fra knoglemarven til en transplantation.

Strimvelis fremstilles specielt til hver enkelt patient, idet patientens egne knoglemarvsceller anvendes. Det virker ved at indføre et nyt gen i stamcellerne i knoglemarven, så de kan producere ADA.

Strimvelis gives som drop (*infusion*) ind i en vene (*intravenøst*). For yderligere information om, hvad der sker inden og efter behandlingen, se afsnit 3, *Sådan gives Strimvelis*.

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

### Strimvelis er ikke egnet til visse personer

Du (eller dit barn) må ikke få Strimvelis:

- hvis du er **allergisk** over for nogen af indholdsstofferne (*angivet i punkt 6*)
- hvis du har eller har haft *myelodysplasi* eller en type **cancer**, som kaldes *leukæmi*
- hvis du er testet positiv for **hiv eller andre infektioner** (din læge vil rådgive dig om dette)
- hvis du allerede er blevet behandlet med **genterapi**.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, før du (eller dit barn) får dette lægemiddel.

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

Indsættelse af et nyt gen i DNA'et kan forårsage leukæmi. I kliniske studier med genterapi for andre sygdomme (men ikke ADA-SCID) udviklede nogle patienter leukæmi eller andre former for blodkræft. Dette er ikke set hos patienter, som er blevet behandlet med Strimvelis, men din læge er blevet rådet til at overvåge dig (eller dit barn) for tegn på leukæmi under den langvarige opfølgning.

Når du (eller dit barn) er blevet behandlet med Strimvelis, vil du eller dit barn ikke kunne 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. Der kan være flere årsager til dette, som f.eks.:

- hvis der opstod et problem på det tidspunkt, hvor cellerne blev udtaget for at fremstille medicinen
- hvis der ikke var et tilstrækkeligt antal af den rette type celler til at fremstille medicinen
- hvis medicinen blev forurennet (kontamineret) under fremstillingen
- hvis der skete en forsinkelse under transporten af medicinen til det hospital, hvor behandlingen skulle udføres.

I disse tilfælde vil lægen give dig (eller 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 dig (eller dit barn), vil lægen give dig en passende behandling.

### Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel. Du må ikke få Strimvelis, hvis du er gravid. Hvis der er mulighed for, at du kan blive gravid, skal du bruge en barrieremetode (f.eks. kondom) ved samleje, når behandlingen startes og i mindst 6 måneder derefter.

Du må ikke få Strimvelis, hvis du ammer. Det vides ikke, om indholdsstofferne i Strimvelis udskilles i din mælk.

### Strimvelis indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder ca. 3,5 mg natrium pr. milliliter. Hvis du er på natrium- eller saltfattig diæt, skal der tages hensyn hertil.

### 3. Sådan gives Strimvelis

Strimvelis gives i et drop (*infusion*) i en vene (*intravenøst*). Det må kun 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.

Strimvelis kan kun fremstilles, hvis lægen kan udtage et tilstrækkeligt antal af den rette type celler fra patientens egen knoglemarv.

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

#### Der indsamles to prøver

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

- **Reserveprøven** tages mindst 3 uger før. Den gemmes, så den kan gives til patienten som erstatningsstamceller, hvis Strimvelis ikke kan gives eller ikke virker (se 'Når behandlingen med Strimvelis ikke kan gennemføres' i punkt 2).
- **Behandlingsprøven** tages 4-5 dage før. 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 ( <i>se ovenfor</i> )
Ca. 4-5 dage før behandlingen	Behandlingsprøve af stamceller udtages	til fremstilling af Strimvelis ( <i>se ovenfor</i> )
3 dage og 2 dage før behandlingen	Et lægemiddel kaldet <b>busulfan</b> gives 4 gange dagligt i 2 dage (8 doser i alt)	for at forberede knoglemarven på Strimvelis
Ca. 15-30 minutter før behandlingen	Der kan gives et <b>antihistaminpræparat</b>	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. De bivirkninger, der er markeret med \*, kan skyldes behandlingen med busulfan.

#### Meget almindelige bivirkninger

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\*
- positive blodprøveresultater for *antinukleære antistoffer og glat muskelatur-antistof*

Hvis du har spørgsmål om symptomer eller bivirkninger, eller hvis du har symptomer, som bekymrer dig

→ **Kontakt lægen eller sundhedspersonalet.**

### Almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10 personer**. De skyldes alle, at immunsystemet bliver overaktivt og angriber kroppens egne væv.

- røde eller lilla pletter på huden, blødning under huden (*immun trombocytopenisk purpura*)
- betændelseslignende reaktion (inflammation) i skjoldbruskkirtlen (*autoimmun thyroiditis*)
- svaghed og smerter i fødder og hænder (*Guillain-Barré-syndrom*)
- leverbetændelse (*autoimmun hepatitis*)
- nedsat antal blodceller (*autoimmun hæmolytisk anæmi, autoimmun aplastisk anæmi*)
- positive blodprøveresultater for anti-neutrofilocyt cytoplasma-antistof

Hvis du har spørgsmål om symptomer eller bivirkninger, eller hvis du har symptomer, som bekymrer dig

→ **Kontakt lægen eller sundhedspersonalet.**

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du 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

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.

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

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Strimvelis indeholder:

- Aktivt stof: autolog CD34<sup>+</sup>-beriget cellefraktion, som indeholder CD34<sup>+</sup>-celler transduceret med retroviral vektor, som koder for den humane ADA-cDNA-sekvens. Koncentrationen er 1-10 millioner CD34<sup>+</sup>-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

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

### Fremstiller

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:

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.

Efter administration skal posen skylles igennem med en 50 ml-sprøjte fyldt med saltvand.

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede celler. Lokale retningslinjer for biosikkerhed skal følges.

Strimvelis er ikke testet for overførbare infektiøse agenser. Sundhedspersoner, som håndterer Strimvelis, skal derfor tage passende forholdsregler for at undgå potentiel overførsel af smitsomme sygdomme.

Overflader og materiale, som kan have været i kontakt med Strimvelis, skal dekontamineres med et passende desinfektionsmiddel.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for biosikkerhed.