

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Strimvelis 1-10 milljón frumur/ml innrennslislyf, ördreifa.

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Samgena CD34⁺-bætt frumubrot sem inniheldur CD34⁺ frumur fluttar með retróveiru genaferju sem kóða fyrir manna adenosin deaminasa (ADA) cDNA röð úr manna blóðmyndandi stofn/forvera (CD34⁺) frumum.

2.2 Innihaldslýsing

Fullbúið lyf samanstendur af einum eða fleiri pokum úr ethylenvinylacetati (EVA) sem innihalda samgena CD34⁺-bætt frumubrot sem innihalda CD34⁺ frumur fluttar með retróveiru genaferju sem kóða fyrir manna ADA cDNA röð.

Magnupplýsingar fyrir CD34⁺ frumur/kg og heildarfrumumagn í framleiðslunni kemur fram á merkingu fyrir hverja lotu. Þéttin er 1-10 milljón CD34⁺ frumur/ml.

Hjálparefni með þekktu verkun

Lyfið inniheldur 0,15 mmól natríum í ml (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, ördreifa
Skýjuð til tær, litlaus til bleik ördreifa með frumum.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Strimvelis er ætlað til meðferðar á sjúklingum með alvarlegan samsettan ónæmisbrest vegna adenosindeaminasaskorts (ADA-SCID) þegar HLA (human leukocyte antigen) stofnfrumugjafi við hæfi er ekki tiltækur (sjá kafla 4.2 og 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Strimvelis verður að gefa á sérhæfðri móttöku fyrir líffæraígræðslu af lækni með reynslu í meðferð og umsjón sjúklinga með ADA-SCID og í notkun samgena CD34⁺-genalyfja *ex vivo*. Strimvelis á aðeins að gefa að höfðu samráði við sjúkling og/eða fjölskyldu. Gert er ráð fyrir að sjúklingurinn verði bókaður í eftirmeðferðarskrá fyrir langtímaeftirfylgni.

Varaforði CD34⁺ stofnfrumna með minnst 1 milljón CD34⁺ frumna fyrir hvert kg er nauðsynlegur. Honum á að ná frá sjúklingnum a.m.k. 3 vikum fyrir meðferð með Strimvelis. Varastofnfrumunum er

safnað til að nota ef til bráðameðferðar kemur ef framleiðsluferlið eða ígræðslan hefur brugðist eða við langvarandi beinmergsrýrnun eftir meðferð með Strimvelis.

Sjúklingurinn verður að vera fær um að gefa fullnægjandi magn CD34⁺ frumna til að hægt sé að ná minnst 4 milljónum hreinsaðra CD34⁺ frumur/kg sem er nauðsynlegt fyrir framleiðslu Strimvelis.

Strimvelis er eingöngu ætlað til samgena notkunar (sjá kafla 4.4).

Fyrir innrennsli verður að staðfesta að auðkenni sjúklings samsvari ótvíræðum upplýsingum um sjúkling á Strimvelis innrennislispokanum og/eða ílátinu (sjá kafla 4.4 og 6.6).

Undirbúningur fyrir meðferð

Mælt er með gjöf 0,5 mg/kg af busulfani í bláæð á 6 klst. fresti tvo daga í röð þremur dögum fyrir gjöf Strimvelis. Heildarskammtur busulfans er 4 mg/kg, skipt í átta 0,5 mg/kg skammta. Plasmaþéttni busulfans á að mæla eftir fyrsta skammt dag hvern með lotubundnum blóðprófum með viðeigandi aðferð. Ef AUC fyrir busulfan er meira en 4.000 nanóg/ml*klst. (974 µmól/l.mín.) á að minnka skammtinn eins og við á samkvæmt AUC.

Forlyfjagjöf

Mælt er með gjöf andhistamíns í bláæð 15-30 mínútum fyrir Strimvelis innrennsli.

Skammtar

Ráðlagt skammtabil Strimvelis er á milli 2 og 20 milljón CD34⁺ frumur/kg.

Ef lyfið inniheldur minna en 2 milljón CD34⁺ frumur/kg á læknirinn sem sér um meðferðina að ákveða hvort halda eigi áfram lyfjagjöf byggt á einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu. Í klínískum rannsóknum varð meðferðarrestur hjá sjúklingi sem fékk meðferð með <2 milljón CD34⁺ frumur/kg.

Strimvelis á aðeins að gefa einu sinni.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Strimvelis er ekki ætlað sjúklingum >65 ára og hefur ekki verið rannsakað hjá þeim aldurshóp.

Skert nýrnastarfsemi

Strimvelis hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ekki er gert ráð fyrir að aðlaga þurfi skammta.

Skert lifrastarfsemi

Strimvelis hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum skerta lifrastarfsemi. Ekki er gert ráð fyrir að aðlaga þurfi skammta.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Strimvelis hjá börnum yngri en 6 mánaða eða eldri en 6 ára og 1 mánaða (sjá kafla 4.4). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Strimvelis er ætlað til innrennslis í bláæð.

Nota á blóðgjafarsett með síu. Eingöngu á að nota síur sem ætlaðar til notkunar á blóðgjafarsetti til að koma í veg fyrir að frumur úr lyfinu séu fjarlægðar í ógáti.

Innrennslishraði á ekki að vera meiri en 5 ml/kg/klst. Lyfjagjöfin tekur u.þ.b. 20 mínútur (sjá kafla 6.6). Að lokinni lyfjagjöf á skola pokann með saltvatnsfylltri 50 ml sprautu.

Varúðarráðstafanir áður en lyfið er meðhöndlað og gefið

Lyfið inniheldur erfðabreyttar frumur. Fylgja á staðbundnum leiðbeiningum um líföryggi sem eiga við um þannig lyf (sjá kafla 6.6).

Strimvelis er ekki prófað fyrir smitvöldum. Heilbrigðisstarfsmenn sem handleika Strimvelis eiga því að gera viðeigandi varúðarráðstafanir til að koma í veg fyrir hugsanlegt sjúkdómasmit.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Hvítblæði eða afbrigðilegur mergvöxtur eða saga um slíkt.

Jákvætt HIV próf eða tilvist einhvers annars smitvalds, sem talinn er upp í núgildandi tilskipun Evrópusambandsins um frumur og vefi, áður en beinmergur er tekinn.

Saga um fyrri genameðferð

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Strimvelis er eingöngu ætlað til samgena notkunar og á aldrei að gefa öðrum en upprunalegum CD34⁺ frumugjafa.

Í nokkrum tilvikum getur sjúklingurinn verið ófær um að fá Strimvelis vegna framleiðsluvandamála. Þegar það er orðið ljóst getur læknirinn sem sér um meðferðina þurft að breyta meðferðaráætlun sjúklings í samræmi við það (þ.e. hætta meðferð með busulfani og/eða gefa varastofnfrumur ef við á).

Niðurstöður annars stigs gæðaeftirlits liggja aðeins fyrir að loknu innrennsli lyfsins. Ef gæðavandamál koma upp sem skipta máli klínískt t.d. ef niðurstöður standast ekki gæðalýsingar að loknu innrennsli með Strimvelis er læknum sem sér um meðferðina gert viðvart. Læknirinn á að fylgjast með sjúklingnum og/eða meðhöndla hann eins og við á.

Strimvelis á að nota með varúð hjá sjúklingum eldri en 6 ára og 1 mánaða og yngri en 6 mánaða þar sem upplýsingar úr klínískum rannsóknum fyrir þennan aldur liggja ekki fyrir. Yfirleitt eru eldri sjúklingar ekki eins færir um að gefa mikinn fjölda CD34⁺ frumna sem getur þýtt að ekki er hægt að meðhöndla eldri sjúklinga. Einnig er líklegt að T frumur sem hafa myndast eftir Strimvelis verði fyrir áhrifum hóstakirtils þegar einhver starfsemi kirtilsins er enn til staðar en hún getur verið skert hjá eldri börnum. Hugleiða skal vandlega notkun Strimvelis hjá sjúklingum sem eru eldri en þeir sem hafa verið rannsakaðir og aðeins þegar aðrir haldgóðir meðferðarkostir haf verið reyndir til þrautar.

Veita má sjúklingum meðferð með Strimvelis sem hafa áður verið með jákvætt próf fyrir lifrabólgu C svo framarlega sem sýnt hafi verið fram á að sýking sé ekki til staðar með kjarnsýruprófi með lágmarksmagni ≤ 15 alþjóðlegar einingar/ml. Krafist er neikvæðrar niðurstöðu að minnsta kosti 3 skipti í röð á að minnsta kosti 4 vikna tímabili eftir að meðferð við lifrabólgu C er lokið, með framkvæmd lokaprófs ekki meira en 3 dögum áður en frumur eru sóttar.

Strimvelis á að nota með varúð hjá sjúklingum með ofnæmi fyrir aminógýkósíðum og albúmini frá nautgripasermi.

Ekki hefur verið greint frá hvítblæði eða afbrigðilegum mergvexti eftir meðferð með Strimvelis. Hins vegar hefur verið staðfest að innsetning genaferju á litningasvæði hafi áður tengst hvítblæði í sambærilegum rannsóknum á genameðferð við Wiskott Aldrich heilkenni, X-SCID og ættgengu hnúðageri (chronic granulomatous disease). Innsetningastaðir retróveiru hafa greinst hjá eða innan í CCND2 og LMO2 og hugsanleg hætta er á umbreytingu í hvítblæði eftir meðferð með Strimvelis. Mælt er með langtímaeftirfylgni með sjúklingum a.m.k. árlegu eftirliti fyrstu ellefu árin og síðan 13 og

15 árum eftir meðferð með Strimvelis, sem á að fela í sér blóðkornadeilitalningu, lífefnafræðilega greiningu og mælingu á skjaldkirtilsörvandi hórmoni.

Langtímaáhrif og lengd svörunar Strimvelis á ADA-SCID er ekki þekkt (sjá kafla 5.1).

Fylgjast á náð með sjúklingum með tilliti til alvarlegra sýkinga og tækifærissýkinga, gildum varðandi enduruppbyggingu ónæmis og þörf fyrir uppbótar immunoglobulini (IVIG) í bláæð. Við skort á svörun er mælt með öðrum ADA-SCID meðferðum undir eftirliti læknis.

Komið hafa upp tilvik þar sem meðferð með Strimvelis hefur ekki borið árangur. Nokkrir sjúklingar hafa þurft að byrja aftur á langtímaensímuppbótarmeðferð og/eða gangast undir stofnfrumuígræðslu (sjá kafla 5.1).

Hugsanlega svarar ADA-SCID sem tengist ekki ónæmiskerfinu ekki Strimvelis.

Próf fyrir ónæmissvörun Strimvelis hafa ekki verið gerð.

Sjálfsnæmi getur komið fram. Af þeim sjúklingum sem fengu Strimvelis voru 67% (12 af 18) annaðhvort með sjálfsnæmismótefni eða önnur einkenni (t.d. sjálfsnæmisblóðflagnafæð, sjálfsnæmisvanmyndunarblóðleysi, sjálfsnæmislifrabólga og Guillain-Barré heilkenni) (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar sem hafa fengið meðferð með Strimvelis eiga ekki að gefa blóð, líffæri, vefi og frumur til ígræðslu um ókomna tíð. Þessar upplýsingar koma fram í öryggiskorti sjúklings.

T-eitilfrumna- (CD3+) og NK (CD56+) frumutalning jókst í kjölfar meðferðar með Strimvelis. Miðgildi þremur árum eftir genameðferð var undir eðlilegu gildi. Áframhaldandi eftirfylgni er ráðlögð. Greint var frá totuvörtum í húð, óeðlilegu próteini í sermi við rafdrátt og einu tilviki af hverju fyrir sig fitubandvefsæxli, fyrirferð í lungum og fækkun T frumna V beta forða. Ekkert bendir til orsakasambands við lyfið.

Greint hefur verið frá aukaverkunum sem tengjast notkun miðlægs æðaleggs (t.d. alvarlegar sýkingar af völdum miðlægs æðaleggs og segamyndun í búnaðnum). Fylgjast á náð með sjúklingum með tilliti til aukaverkana sem tengjast hollegg.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur 0,15 mmól natríum í ml sem þarf að haf í huga hjá sjúklingum á saltsnauðu fæði.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Ekki er gert ráð fyrir að Strimvelis milliverki við lifrarensimin cýtókróm P-450 eða lyfjaflutningsprótein.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Þar sem Strimvelis er gefið í kjölfar undirbúningsmeðferðar með busulfani verða sjúklingar á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Strimvelis stendur og í a.m.k. 6 mánuði eftir að henni lýkur.

Meðganga

Klínískar upplýsingar um útsetningu á meðgöngu liggja ekki fyrir. Rannsóknir á eiturvefnum á æxlun og þroska hafa ekki verið gerðar.

Strimvelis á ekki að nota á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort Strimvelis skiljist út í brjóstamjólk. Áhrif á brjóstmylkinga mæðra sem fá Strimvelis hafa ekki verið rannsökuð.

Strimvelis á ekki að nota hjá konum sem eru með barn á brjósti

Frjósemi

Upplýsingar um áhrif Strimvelis á frjósemi hjá mönnum liggja ekki fyrir. Áhrif á frjósemi hjá karl- og kvendýrum hafa ekki verið metin í dýrarannsóknnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Strimvelis hefur engin eða óveruleg langtímaáhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi Strimvelis var metið hjá 18 manns þar sem miðgildistími eftirfylgni var 12 ár. Vegna fárra sjúklinga og smæðar hópa gefa aukaverkanirnar í töflunni ekki rétta mynd af eðli og tíðni þessara aukaverkana. Alvarlegar aukaverkanir fela í sér sjálfsnæmi (t.d. sjálfsnæmisrauðalosblóðleysi, sjálfsnæmisvanmyndunarblóðleysi, sjálfsnæmislifrabólga, sjálfsnæmisblóðflagnafæð og Guillain-Barré heilkenni). Algengasta aukaverkunin sem greint var frá var hiti.

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir eru taldar upp hér fyrir neðan samkvæmt líffærakerfi og tíðni. Tíðnin sem notuð er:

Mjög algengar $\geq 1/10$
Algengar $\geq 1/100$ til $<1/10$

Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar
Blóð og eitlar	Blóðleysi ^a Daufkyrningafæð ^a	Sjálfsnæmis- rauðalosblóðleysi, sjálfsnæmisvanmyndunar- blóðleysi, sjálfsnæmis- blóðflagnafæð
Innkirtlar	Vanstarfsemi skjaldkirtils	Sjálfsnæmis- skjaldkirtilsbólga
Taugakerfi		Guillain-Barré heilkenni
Æðar	Háþrýstingur ^a	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Astmi, ofnæmisnefslímubólga	
Lifur og gall		Sjálfsnæmislifrabólga
Húð og undirhúð	Ofnæmishúðbólga, exem	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti	
Rannsóknaniðurstöður	Aukning lifrarensíma ^a , jákvæð próf fyrir kjarnamótefnum (ANA- títtri), sléttvöðva mótefnisjákvæðar	ANCA jákvæðar (anti- neutrophilic cytoplasmic antibody positive),

^aAukaverkanir sem hugsanlega tengjast undirbúningsmeðferð með busulfani

Lýsing á völdum aukaverkunum

Enduruppbygging ónæmis

Allar aukaverkanirnar í töflunni (fyrir utan þær sem hugsanlega tengjast busulfani) eru taldar tengjast enduruppbyggingu ónæmis vegna þess hvers eðlis þær eru og tímasetningar. Greint var frá þessum sjálfsnæmisaukaverkunum eftir genameðferð. Greint var frá flestum þeirra á þriggja mánaða til þriggja ára eftirfylgnitímabilinu og þær gengu til baka fyrir utan vanstarfsemi skjaldkirtils og jákvæð próf fyrir kjarnamótefnum (ANA-títtri). Auk þess var aðallega greint frá ofnæmistengdum aukaverkunum í töflunni á þriggja mánaða til þriggja ára eftirfylgnitímabilinu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).*

4.9 Ofskömmun

Upplýsingar um ofskömmun Strimvelis úr klínískum rannsóknum eru ekki fyrir hendi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf, önnur ónæmisörvandi lyf, ATC-flokkur: {flokkur} <Liggur ekki fyrir>.

Verkunarháttur

Að loknu innrennsli setjast CD34⁺ frumur í beinmerg þar sem blóðmyndandi kerfið fyllist með hluta af frumunum sem tjá lyfjafræðilega virkt gildi ADA ensímsins.

Eftir árangursríka ígræðslu er gert ráð fyrir að áhrif lyfsins séu ævilöng.

Lyfhrif

Miðgildi hlutfalls erfðabreyttra frumna í útæðablóði annars vegar einu ári eftir meðferð og hins vegar þremur árum eftir meðferð hjá sjúklingum sem tóku þátt í þessari lykilrannsókn er 28% (á bilinu 6%-92%) og 30% (á bilinu 8%-101%) fyrir CD19⁺frumur og 73% (á bilinu 20%-100%) og 67% (á bilinu 39%-82%) fyrir CD3⁺ frumur. Miðgildi hlutfalls erfðabreyttra frumna í útæðablóði á 8. ári hjá sjúklingum sem voru skráðir til langtímaeftirfylgni er 97% (á bilinu 1% 101%) fyrir CD19 og 101% (á bilinu 1% 101%) fyrir CD3 frumur.

Aðflutt gen eykur tjáningu ADA. Einu ári eftir meðferð var miðgildisvirkni ADA (mononuclear cells adenosine deaminase) í eitilfrumum í útæðablóði 181,2 (á bilinu 42,1-1678,2) nmól/klst./mg prótein, miðað við upphafsmiðgildi sem var (á bilinu) of 80,6 (30,5-92,3) nmól/klst./mg prótein. Aukning ADA var viðvarandi allt eftirfylgnitímabilið sem stóð í 8 ár.

Verkun og öryggi

Alls fengu 18 sjúklingar með ADA-SCID meðferð með Strimvelis sem hluta af opinni lykilrannsókn (AD1115611; N=12), í tveimur opnum forkönnunum sem gerðar voru snemma (AD1117054/AD1117056; N=3) og í áætlun um notkun í sérstökum tilvikum (compassionate use program) (AD1117064; N=3). Í rannsóknunum var notkun Strimvelis metin á bilinu of 0,9 milljón – 18,2 milljón CD34⁺ frumur/kg. Allir sjúklingarnir fengu undirbúningsmeðferð með busulfani fyrir genameðferð, þar sem flestir fengu heildarskammt sem var 4 mg/kg í bláæð 2 daga í röð fyrir CD34⁺ innrennsli. Fjórir sjúklingar höfðu áður gengist undir stofnfrumuigræðslu frá gjafa með sömu setröð (haploidentical) sem bar ekki árangur og 15 af 18 sjúklingum höfðu áður fengið uppbótarensímmeðferð með PEG-ADA (polyethylene-glycol-modified bovine adenosine deaminase). Sjúklingar sem höfðu fengið PEG-ADA voru látnir hætta henni 10 til 22 dögum fyrir Strimvelis meðferð. Miðgildisaldur í allri áætluninni var 1,7 ár (á bilinu 0,5 til 6,1) og 61% voru karkyns. Áttatíu og þrjú prósent voru hvítir (56% af hvítum/evrópskum uppruna og 28% af arabískum/N-afrískum uppruna), 11% Ameríkanar af afrískum uppruna /Afríkumenn og 6% af asískum uppruna.

Sjúklingar sem fengu meðferð í lykilrannsókninni

Verkun Strimvelis var metin í þriggja ára opinni, framvirkri rannsókn hjá börnum sem áttu ekki systkin með HLA við hæfi sem gat verið stofnfrumugjafi og annaðhvort svöruðu ekki PEG-ADA nægilega eða voru með óþol eða höfðu ekki aðgang að því.

Niðurstöður eftir 3 ár hjá sjúklingum í lykilrannsókninni er sýndar í töflu 1. Eftir meðferð með Strimvelis varð 100% lifun þremur árum eftir meðferð, minnkuð tíðni alvarlegra sýkinga, aukning T-eitilfrumna (CD3⁺) og hjá öllum sjúklingunum var gildi bláæðar RBC dAXP (red blood cell deoxyadenosine nucleotide) undir meinafræðilegu gildi (>100 nmól/ml) eftir grunnildi.

Tafla 1. Niðurstöður eftir 3 ár hjá sjúklingum sem til stóð að fengju meðferð í lykilrannsókninni*

Endapunktur	Upphafsgildi/fyrir meðferð ^a	Ár 3/ 3 ár eftir meðferð ^b
Lifun		

n %	Á ekki við	12 100%
Alvarlegar sýkingar n Tíðni alvarlegra sýkinga á hvert einstaklingsár athugunar (95% öryggisbil)	12 1,10 (0,74-1,58)	12 0,429 ^c (0,24-0,72)
T-eitilfrumur (x10 ⁶ /l) n miðgildi (á bilinu)	11 88,0 (19-2.718)	11 828,0 (309-2.458)
% sjúklinga með bláæðar RBC dAXP <100 nmól/ml eftir Strimvelis ^d n %	Á ekki við ^e	11 100%

* Niðurstöður frá einum sjúklingi sem safnað var fyrir inngríp með PEG-ADA (≥3 mánaða meðferð) eða blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu eru meðtaldar

^a Byggt á öllu tímabilinu fyrir meðferð vegna alvarlegra sýkinga (afturvirk) og niðurstöðum fyrir T-eitilfrumur safnað við upphafsheimsókn. Hjá sjúklingi 10 var ekkert upphafsgildi fyrir T-eitilfrumur.

^b Byggt á þriggja ára tímabili eftir meðferð fyrir lifun og alvarlegar sýkingar og niðurstöðum safnað við 3 ára eftirlit fyrir T-eitilfrumur og dAXP. Sjúklingur 8 hætti í rannsókninni áður en að þriggja ára eftirliti kom og því voru engar upplýsingar um T-eitilfrumur og dAXP.

^c Alvarlegar sýkingar eru sýkingar þegar langtímasjúkrahúsinnlögn er nauðsynleg. Þriggja mánaða sjúkrahúsinnlögn strax eftir genameðferðina var ekki talin með.

^d dAXP = dAMP+dADP+dATP. dAXP niðurstöður byggjast á svörunargreiningu hjá sjúklingum eftir genameðferð sem náðu skilmerkjum fullnægjandi efnaskiptaafvitrunar, því á upphafsgildi ekki við.

^e Við upphaf var dAXP <100 nmól/ml hjá 9 sjúklingum af 11 (82%). Allir höfðu þessir sjúklingar áður fengið PEG-ADA.

Starfsemi T frumna: Hjá sjúklingum sem fengu meðferð í lykilrannsóknunum var sýnt fram á T frumufjölgun sem svörun við örvun með and-CD3 mótefni (miðgildi 62.629 cpm, á bilinu 4.531 til 252.173) og phytohemaglutinin (miðgildi 140.642 cpm, á bilinu 11.119 til 505.607) einu ári eftir genameðferð og svörunin var viðvarandi allt þriðja árið. Niðurstöður sem sýna að TREC (T cell receptor excision circles) í eitilfrumum í útæðablóði hafi aukist frá upphafsgildi (miðgildi 141, á bilinu 56 til 1.542 eintök/100 ng DNA) eftir 1 ár og var viðvarandi í 3 ár eftir meðferð og hjá öllum sjúklingunum voru vísbendingar um fjölstofna V-beta keðjur við einn eða fleiri tímavæðingartímapunkt eftir genameðferð sem styðja enn frekar vísbendingar um virkar T frumur.

Starfsemi B frumna: Allir 12 sjúklingarnir sem fengu meðferð í lykilrannsókninni fengu IVIG meðferð þegar skimun var gerð og 7 (58%) höfðu hætt notkun IVIG við 0-3 ára eftirfylgni eftir genameðferð.

Langtímaeftirfylgni

100% lifun kom í ljós hjá öllum 12 sjúklingunum sem fengu meðferð í lykilrannsókninni og einnig hjá 18 sjúklingum í samþættu greiningunni þar sem miðgildistími eftirfylgni var u.þ.b. 12 ár. Lifun án inngríps hjá sjúklingum í lykilrannsókninni (skilgreint sem lifun án þess að þörf væru á langtíma (≥3 mánaða) endurtekinni meðferð með PEG-ADA eða stofnfrumuígræðslu) var 92% (11/12 sjúklingar) (82% (14/17 sjúklingar) í samþættu greiningunni). Hjá einum sjúklingi sem fékk meðferð í forkönnun voru ekki upplýsingar um endurtekna meðferð með PEG-ADA og var því útilokaður frá „lifun án inngríps“ í samþættu greiningunni. Þrjú sjúklingar fengu langtíma PEG-ADA (lengur en 3 mánuði samfellt) þar af fengu tveir stofnfrumuígræðslu frá systkini í kjölfarið og einn hélt áfram á langtíma PEG-ADA meðferð. Annar sjúklingur þurfti tímabundna PEG-ADA gjöf vegna tilkomu sjálfsmæmis (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð í lykilrannsókninni og langtímaeftirfylgni dró úr tíðni alvarlegra sýkinga allt eftirfylgnitímabilið (tafla 2).

Tafla 2 Uppsöfnuð tíðni alvarlegra sýkinga á einstaklingsár útsetningar (samanlagt hjá þátttakendum í lykilrannsókninni og langtímaeftirfylgni)*

	Fyrir meðferð	Eftir meðferð							
Tímabil (ár)	Á ekki við	3 mán-1 ár	Allt að 2 ár	Allt að 3 ár	Allt að 4 ár	Allt að 5 ár	Allt að 6 ár	Allt að 7 ár	Allt að 8 ár
Fjöldi þátttakenda	17	17	17	16	15	15	15	15	15
Fjöldi alvarlegra sýkinga	32	11	18	18	20	20	21	21	21
Tíðni alvarlegra sýkinga á einstaklingsár	0,86	0,73	0,56	0,35	0,30	0,24	0,22	0,19	0,17

1. *Upplýsingar frá einum sjúklingi úr forkönnun 1 sem ekki var fylgt eftir fyrr en á 13. ári eftir genameðferð eru ekki taldar með.

5.2 Lyfjahvörf

Strimvelis er samgena frumumeðferð. Strimvelis er þess eðlis að hefðbundnar rannsóknir á lyfjahvörfum, frásogi, dreifingu, umbroti og brotthvarfi eiga ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á æxlun og þroska hafa ekki verið gerðar.

Fjögurra mánaða lífdreifirannsókn var gerð á músum. CD34⁺ frumur úr manna nafnastrengsblóði frá heilbrigðum var flutt með genaferjunni sem notuð var við framleiðslu Strimvelis og gefið í bláæð á músum sem höfðu fengið busulfan. Hjá flestum músanna varð enduruppbygging á blóðmyndandi kerfinu í lok rannsóknarinnar. Einnig var sýnt fram á lítið magn af mannafrumum og genaferjuröðum í líffærum sem ekki eru blóðmyndandi sem er í samræmi við blóð sem inniheldur ferjaðar frumur úr mönnum. Engar aukaverkanir koma fram varðandi lifun, blóðgildi, vefjameinafræði meiri hluta líffæra ef frá er talið þyngdartap og rýmun eistna og eggjastokka sem samrýmist gjöf busulfans.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar þar sem ekkert dýralíkan við hæfi var aðgengilegt til að meta hugsanlega æxlismyndun Strimvelis þar sem ekki var hægt að ná fram langtímaígræðslu ferjaðra frumna hjá músum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

6 klst.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við 15-30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

50 ml ethylenvinylacetat (EVA) innrennslispoki með luer- spike tengi sem er lokað með hettu, í endurnýtanlegu íláti.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Strimvelis er flutt beint á sjúkrahúsið þar sem innrennslíð er gefið. Innrennslispokinn/-pokarnir er í lokuðu íláti. Pokarnir verða að vera í ílátinu fram að notkun.

Strimvelis er eingöngu ætlað til samgena notkunar. Fyrir innrennslí verður að staðfesta að auðkenni sjúklings samsvari ótvíræðum upplýsingum um sjúkling á Strimvelis innrennslispokanum og/eða ílátinu.

Hristið innrennslispokann rólega til að leysa upp frumukekki, gefið með blóðgjafarsetti með síu til að fjarlægja frumukekki sem kunna að vera eftir.

Lyfið inniheldur genabreyttar frumur. Fylgja verður viðeigandi staðbundnum leiðbeiningum um líföryggi (sjá kafla 4.2).

Strimvelis er ekki prófað fyrir smitvöldum. Heilbrigðisstarfsmenn sem handleika Strimvelis eiga því að gera viðeigandi varúðarráðstafanir til að koma í veg fyrir hugsanlegt sjúkdómasmit.

Vinnusvæði og efni sem getur komist í snertingu við Strimvelis verður að afmenga með viðeigandi sótthreinsiefni.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um líföryggi.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1097/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. maí 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

• **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en til markaðssetningar Strimvelis kemur verður markaðsleyfishafi og Lyfjastofnun að koma sér saman um innihald og framsetningu fræðsluefnisins fyrir sjúklinga/umönnunaraðila og

heilbrigðistarfsmenn, upplýsingar um takmarkanir varðandi ávísun lyfsins/eyðublað um samþykki, þ.m.t. samskiptamiðla, fyrirkomulag varðandi dreifingu og aðra þætti áætlunarinnar.

Strimvelis verður gefið á sérhæfðri móttöku fyrir líffæraígræðslu af lækni með reynslu í meðferð og umsjón sjúklinga með ADA-SCID og í notkun samgena CD34⁺-genalyfja *ex vivo*. Áður en meðferð er hafin verður útfyllt eyðublað um samþykki lyfsins að liggja fyrir.

Fræðsluefnið skal innihalda upplýsingar um eftirfarandi atriði varðandi öryggi/lykilatriði: Sjálfsnæmi, ófullnægjandi svörun við genameðferð, og illkynja sjúkdóma vegna æxlismyndunar af völdum innskots (insertional oncogenesis) (t.d. hvítblæði, afbrigðilegur mergvöxtur).

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngríps, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til þess að rannsaka langtíma öryggi og verkun Strimvelis genameðferðar verður markaðsleyfishafi að framkvæma og leggja fram niðurstöður úr langtíma framvirkri eftirfylgnirannsókn án inngríps með niðurstöðum úr skráð sjúklinga með ADA-SCID (adenosine deaminase severe combined immunodeficiency) sem hafa fengið meðferð með Strimvelis. Markaðsleyfishafi fylgir eftir hættu á ónæmissvörun, stökkbreytingum vegna innskots basa í kjarnsýru og æxlismyndun sem og eiturveikun á lifur. Markaðsleyfishafi kannar tilvik ofnæmisþjúgs, bráðaofnæmisviðbragða, altækra ofnæmisviðbragða og alvarlegra ofnæmisviðbragða í húð meðan á FU tímabilinu stendur einkum hjá þeim sem svöruðu meðferðinni ófullnægjandi og fengu ERT eða SCT. Markaðsleyfishafi metur einnig lifun án inngríps.	Markaðsleyfishafi á að ráðgera að taka með í PSUR reglubundnar framvinduskýrslur úr skránni og láta í té skýrslur bráðabrigðarannsóknar á tveggja ára fresti þar til skránni er lokið. Bráðabrigðaskýrslur úr skránni á að leggja fram á tveggja ára fresti. Endanlega skýrslu klínískrar rannsóknar á að leggja fram eftir að 50. sjúklingurinn hefur farið í 15 ára eftirfylgniheimsókn, í 4. ársfjórðungi 2037.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Strimvelis 1-10 milljón frumur/ml innrennslislyf, ördreifa.

2. VIRK(T) EFNI

Samgena CD34⁺-bætt frumubrot sem inniheldur CD34⁺ frumur fluttar með retróveiru genaferju sem kóða fyrir manna ADA cDNA röð þar sem þéttinn er 1-10 milljón CD34⁺ frumur/ml.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig natríumklóríð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa.

Fjöldi innrennslispoka:

Heildarfrumufjöldi: x 10⁶

CD34⁺ frumur/kg: x 10⁶

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu til samgena notkunar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {DD. mánuður ÁÁÁÁ } {klst:mín.}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við 15-30°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar frumur.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um líföryggi.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1097/001

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot
Auðkenni sjúklings:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

INNRENNSLISPOKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Strimvelis 1-10 milljón frumur/ml innrennslislyf, ördreifa.
Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {DD. mánuður ÁÁÁÁ } {klst:mín.}

4. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot
Auðkenni sjúklings:
Poki nr.:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

Heildarfrumufjöldi: x 10⁶
CD34⁺ frumur/kg: x 10⁶

6. ANNAÐ

Einungis til samgena notkunar.

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling eða umönnunaraðila

Strimvelis 1-10 milljón frumur/ml innrennslislyf, ördreifa

Samgena CD34⁺ -bætt frumubrot sem inniheldur CD34⁺ frumur fluttar með retróveiru genaferju sem kóða fyrir manna ADA cDNA röð

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir hjá þér (eða barninu). Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Læknirinn afhendir þér öryggiskort fyrir sjúkling. Þú skalt lesa það vandlega og fylgja leiðbeiningunum.
- Við hverja heimsókn á að sýna lækninum eða hjúkrunarfræðingnum öryggiskortið eða ef þú ferð á sjúkrahús.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Strimvelis og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Strimvelis
3. Hvernig Strimvelis er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Strimvelis
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Strimvelis og við hverju það er notað

Meðferð með Strimvelis er kölluð **genameðferð**.

Strimvelis er notað við alvarlegum sjúkdómi sem kallaður er **ADA-SCID** (*Adenosine Deaminase-Severe Combined Immune Deficiency*). Við þennan sjúkdóm starfar ónæmiskerfið ekki nægilega vel til að verja líkamann gegn sýkingum. Þeir sem eru með ADA-SCID geta ekki framleitt nægilegt magn af ensími sem kallað er *adenosín deaminasi (ADA)* þar sem genið sem framleiðir það er gallað.

Strimvelis er notað við ADA-SCID þegar enginn í fjölskyldunni er heppilegur til að gefa stofnfrumur úr beinmerg til ígræðslu.

Strimvelis er gert sérstaklega fyrir hvern sjúkling þar sem frumur úr beinmerg sjúklings eru notaðar. Það verkar þannig að nýtt gen er látið í stofnfrumur í beinmerg svo þær geti framleitt ADA.

Strimvelis er gefið með dreypi (*innrennslu*) í æð (*í bláæð*). Fyrir frekari upplýsingar um það sem gerist fyrir og í meðferðinni, sjá kafla 3, *Hvernig Strimvelis er gefið*.

2. Áður en byrjað er að nota Strimvelis

Strimvelis hentar ekki öllum

Ekki má gefa Strimvelis ef þú (eða barnið):

- ert með **ofnæmi** fyrir einhverju innihaldsefni lyfsins (*talin upp í kafla 6*).

- ert með eða hefur verið með **krabbamein** sem kallað er *hvítblæði eða afbrigðilegur mergvöxtur*
- hefur greinst með **HIV eða aðrar sýkingar** (þú ráðfærir þig við lækinn)
- hefur þegar fengið **genameðferð**

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en Strimvelis er notað.

Talaðu við lækinn eða hjúkrunarfræðing áður en þú (eða barnið) færð lyfið.

Strimvelis er gert sérstaklega úr frumum sjúklingsins. Það má aldrei gefa það öðrum.

Innsetning nýs gens í DNA getur valdið hvítblæði. Í klínískum rannsóknum með genameðferð vegna annarra sjúkdóma (ekki ADA-SCID) hafa nokkrir sjúklingar fengið hvítblæði eða annað blóðkrabbamein. Þetta hefur ekki komið fram hjá sjúklingum sem hafa fengið Strimvelis, við langtímaeftirfylgni er læknum þó ráðlagt að fylgjast með þér (eða barninu) með tilliti til vísbendinga um hvítblæði.

Þegar þú (eða barnið) hefur fengið meðferð með Strimvelis má ekki gefa blóð, líffæri eða vefi það sem eftir er. Það er vegna þess að Strimvelis er lyf til genameðferðar.

Þegar ekki er hægt að ljúka meðferð með Strimvelis

Í sumum tilvikum er ekki víst að hægt sé að halda áfram áformaðri meðferð með Strimvelis. Nokkrar ástæður eru fyrir því, til dæmis:

- ef einhver vandkvæði voru til staðar þegar frumurnar voru teknar til að búa lyfið til
- ef nægjanlegt magn af réttri frumutegund var ekki tiltækt til þess að búa lyfið til
- ef lyfið hefur mengast þegar það var búið til
- ef töf hefur orðið á að lyfið hafi náð á sjúkrahúsið þar sem meðferðin er gerð.

Í þeim tilvikum gefur lækinn þér (eða barninu) uppþótarstofnfrumur með því að nota varafrumur sem var safnað og geymdar þar til byrjað var á meðferðinni (*sjá einnig kafla 3, Hvernig Strimvelis er gefið*).

Þú gætir þurft aðra meðferð

Strimvelis fer í gegnum nokkrar prófanir áður en það er notað. Þar sem það er gefið fljótlega eftir að það er búið til eru endanlegar niðurstöður nokkurra prófana ekki tilbúnar þegar lyfið er gefið. Ef eitthvað kemur í ljós í prófunum sem getur haft áhrif á þig (eða barnið) færðu meðferð eins og við á.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Strimvelis á ekki að gefa á meðgöngu. Ef þú getur orðið þunguð þarftu að nota getnaðarvörn eins og t.d. smokka meðan á meðferð stendur og í minnst 6 mánuði eftir að henni lýkur.

Þú átt ekki að fá Strimvelis ef þú ert með barn á brjósti. Ekki er þekkt hvort innihaldsefni Strimvelis berist í brjóstmjólk.

Strimvelis inniheldur natríum

Þetta lyf inniheldur um það bil 3,5 mg natríum í ml. Það þarf að hafa í huga hjá sjúklingum á saltskertu fæði.

3. Hvernig Strimvelis er gefið

Strimvelis er gefið með dreypi (*innrennsli*) í æð (*í bláæð*). Eingöngu er hægt að gefa það á sérhæfðu sjúkrahúsi og af lækni með reynslu í meðferð sjúklunga með ADA-SCID og með reynslu af notkun þessarar tegundar lyfs.

Aðeins er hægt að búa Strimvelis til ef læknirinn getur safnað nægilegu magni af réttri tegund frumna úr beinberg sjúklingsins.

Áður en Strimvelis er búið til gerir læknirinn próf til þess að ganga úr skugga um hvort þú (eða barnið) sért með ákveðnar sýkingar (sjá kafla 2).

Tveimur sýnum er safnað

Læknirinn safnar tveimur sýnum af stofnfrumum úr beinmerg fyrir áætlaða meðferð:

- **varasýni**, minnst 3 vikum áður. Það verður geymt og gefið sjúklingnum sem uppbótarstofnfrumur ef ekki er hægt að gefa Strimvelis eða ef það verkar ekki sem skildi (*sjá Þegar ekki er hægt að ljúka meðferð með Strimvelis í kafla 2*)
- **meðferðarsýni**, 4 til 5 dögum áður. Það er notað til þess að búa til Strimvelis með því að setja nýtt gen inn í frumurnar.

Fyrir meðferð með Strimvelis og meðan á henni stendur

Hvenær	Hvað er gert	Hvers vegna
Minnst 3 vikum fyrir meðferð	Varasýni stofnfrumna sem hefur verið safnað	til þess að geyma og nota til vara (<i>sjá hér að ofan</i>)
Um 4 til 5 dögum fyrir meðferð	Meðferðarsýni stofnfrumna sem hefur verið safnað	til þess að búa til Strimvelis (<i>sjá hér að ofan</i>)
3 dögum og 2 dögum fyrir meðferð	Lyf sem kallað er busulfan er gefið fjórum sinnum á dag í tvo daga (alls 8 skammtar)	til þess að undirbúa beinmergin fyrir Strimvelis
Um 15 til 30 mínútum fyrir meðferð	Hugsanlega er andhistamín gefið	til þess að minnka líkur á að þú fái viðbrögð við innrenslinu
Strimvelis er gefið...	Með dreypi í æð. Þetta tekur um 20 mínútur	

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þær sem eru merktar * geta verið tengdar busulfan.

Mjög algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- nefrennsli eða nefstífla (*ofnæmisnefslímubólga*)
- mäs, öndunarerfiðleikar (*astmi*)
- bólga í húð með kláða (*ofnæmishúðbólga, exem*)
- hækkaður hiti
- vanvirkur skjaldkirtill
- hár blóðþrýstingur*

- fækkun rauðra eða hvítra blóðkorna (*blóðleysi, daufkyrningafæð*)*
- aukning lifrarensíma*
- niðurstöður blóðprófa (jákvæð fyrir *kjarnamótefnum og sléttvöðva mótefnum*)

Ef spurningar vakna um einkenni eða aukaverkanir eða ef einhver einkenni valda áhyggjum

→Skal leita til læknisins eða hjúkrunarfræðings.

Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum**. Þær eru allar vegna ofvirkni ónæmiskerfisins sem ræðst á eigin vefi líkamans.

- rauðir eða fjólubláir blettir á húð, blæðing undir húð (*ónæmis blóðflagnafæðarpurpuri*)
- bólga í skjaldkirtli (*sjálfsnæmisskjaldkirtilsbólga*)
- máttleysi og verkir í höndum og fótum (*Guillain-Barré heilkenni*)
- bólga í lifur (*sjálfsnæmislifrabólga*)
- fækkun rauðra blóðkorna (*sjálfsnæmisrauðalosblóðleysi, sjálfsnæmisvanmyndunarblóðleysi*)
- niðurstöður blóðprófa (jákvæðar fyrir *ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody)*)

Ef spurningar vakna um einkenni eða aukaverkanir eða ef einhver einkenni valda áhyggjum

→Skal leita til læknisins eða hjúkrunarfræðings.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Strimvelis

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu (EXP) sem tilgreind er á miðanum á ílátinu og á innrennislispokanum.

Geymið við 15-30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir. Þar sem lyfið er gefið af lækni ber hann ábyrgð á að rétt sé staðið að förgun. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Strimvelis inniheldur

- Virka innihaldsefnið er samgena (frá sjúklingnum) CD34⁺-bætt frumubrot sem innihalda CD34⁺ frumur fluttar með retróveiru genaferju sem kóða fyrir manna ADA cDNA röð. Þéttinn er 1-10 milljón CD34⁺ frumur/ml.
- Annað innihaldsefni er natríumklóríð (*sjá kafla 2, Strimvelis inniheldur natríum*).

Lýsing á útliti Strimvelis og pakkningastærðir

Strimvelis er skýjuð til tær, litlaus til bleik ördreifna með frumum til innrennslis sem kemur í einum eða fleiri innrennslispokum. Innrennslispokarnir eru í lokuðu ílátu.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður MM/ÁÁÁÁ.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Strimvelis er flutt beint á sjúkrahúsið þar sem innrennslid er gefið. Innrennslispokinn er í lokuðu ílátu. Pokarnir verða að vera í ílátinu fram að notkun.

Strimvelis er eingöngu ætlað til samgena notkunar. Fyrir innrennslid verður að staðfesta að auðkenni sjúklings samsvari ótvíræðum upplýsingum um sjúkling á Strimvelis innrennslispokanum/pokunum og/eða ílátinu.

Hristið innrennslispokann rólega til að leysa upp frumukekki, gefið með blóðgjafarsetti með síu til að fjarlægja frumukekki sem kunna að vera eftir.

Að lokinni lyfjagjöf á skola pokann með saltvatnsfylltri 50 ml sprautu.

Lyfið inniheldur genabreyttar frumur. Fylgja verður viðeigandi staðbundnum leiðbeiningum um líföryggi.

Strimvelis er ekki prófað fyrir smitvöldum. Heilbrigðisstarfsmenn sem handleika Strimvelis eiga því að gera viðeigandi varúðarráðstafanir til að koma í veg fyrir hugsanlegt sjúkdómasmit.

Vinnusvæði og efni sem getur komist í snertingu við Strimvelis verður að afmenga með viðeigandi sótthreinsiefni.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um líföryggi.