

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Strimvelis 1-10 millioner celler/ml infusjonsvæske, dispersjon.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### 2.1 Generell beskrivelse

En autolog CD34<sup>+</sup>-beriket cellefraksjon som inneholder CD34<sup>+</sup>-celler transduert med retroviral vektor som koder for den humane adenosindeaminase (ADA) cDNA-sekvens fra humane hematopoetiske stam-/progenitorceller (CD34<sup>+</sup>-celler).

### 2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Det ferdige produktet består av en eller flere etylenvinylacetat (EVA) poser med en autolog CD34<sup>+</sup>-beriket cellefraksjon som inneholder CD34<sup>+</sup>-celler transduert med retroviral vektor som koder for den humane ADA cDNA-sekvens.

Det kvantitative innholdet av CD34<sup>+</sup> celler/kg og total antall celler i produktet er oppgitt i merkingen for hver batch. Konsentrasjonen er 1-10 millioner CD34<sup>+</sup>-celler/ml.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,15 mmol natrium per ml (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, dispersjon.

En uklar til klar, fargeløs til rosa dispersjon av celler.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Strimvelis er indisert til behandling av pasienter med alvorlig kombinert immunsvikt forårsaket av adenosindeaminase mangel (ADA-SCID), hvor det ikke har vært mulig å finne en beslektet stamcelledonor med passende humant leukocyttantigen (HLA) (se pkt. 4.2 og 4.4).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Strimvelis skal administreres på et spesialisert transplantasjonssenter av en lege med erfaring med behandling og håndtering av pasienter med ADA-SCID og bruk av autologe CD34<sup>+</sup>-produkter for genterapi *ex vivo*. Strimvelis skal kun administreres etter samråd med pasienten og/eller familien. Pasienter må melde seg til et behandlingsregister og få langsiktig oppfølging.

En stamcellereserve med CD34<sup>+</sup>-celler som inneholder minst 1 million CD34<sup>+</sup>-celler per kg er nødvendig. Denne skal høstes fra pasienten minst 3 uker før behandling med Strimvelis.

Stamcellereserven samles til nødbehandling dersom det skulle oppstå problemer under fremstilling av produktet, transplantasjonssvikt eller langvarig beinmargsaplasti etter behandling med Strimvelis.

Pasienten må være i stand til å donere en tilstrekkelig mengde CD34<sup>+</sup>-celler, og minst 4 millioner rensede CD34<sup>+</sup>-celler/kg er nødvendig ved fremstilling av Strimvelis.

Strimvelis er kun beregnet til autolog bruk (se pkt. 4.4).

Før infusjon, må det sikres at pasientens identitet stemmer overens med pasientopplysninger som er angitt på Strimvelis-infusjonsposen(e) og/eller – beholderen (se pkt. 4.4 og 6.6).

#### *Kondisjonering før behandling*

Intravenøs administrering av busulfan 0,5 mg/kg er anbefalt hver 6.time i to påfølgende dager hvor man starter tre dager før administrering av Strimvelis. Total busulfandose er 4 mg/kg fordelt på 8 doser à 0,5 mg/kg. Plasmakonsentrasjonen av busulfan skal måles daglig etter den første dosen, i en serie med blodprøver ved bruk av en egnet metode. Hvis AUC for busulfan overstiger 4000 nanogram/ml\*t (974 µmol/l.minutt), skal dosen reduseres basert på AUC.

#### *Pre-medisinerings*

Intravenøs administrering av antihistamin er anbefalt 15-30 minutter før infusjon med Strimvelis.

#### Dosering

Anbefalt doseintervall for Strimvelis er mellom 2 og 20 millioner CD34<sup>+</sup>-celler/kg.

Legen skal vurdere om administrering skal gjennomføres basert på en individuell nytte/risiko vurdering, dersom produktet inneholder mindre enn 2 millioner CD34<sup>+</sup>-celler/kg. I kliniske studier ble behandlingssvikt sett hos en pasient med < 2 millioner CD34<sup>+</sup>-celler/kg.

Strimvelis skal kun administreres én gang.

#### Spesielle pasientgrupper

##### *Eldre*

Strimvelis er ikke beregnet til bruk hos pasienter > 65 år og har ikke blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Strimvelis er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dosejustering er antatt å ikke være nødvendig.

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Strimvelis er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Dosejustering er antatt å ikke være nødvendig.

##### *Pediatrik populasjon (alder under 18 år)*

Sikkerhet og effekt av Strimvelis hos barn under 6 måneder eller over 6 år og 1 måned er ikke fastslått (se pkt. 4.4). Ingen data er tilgjengelig.

#### Administrasjonsmåte

Strimvelis er til intravenøs infusjon.

Et transfusjonssett med filter skal benyttes ved administrering. Kun filter som er beregnet til transfusjonssett skal benyttes for å hindre unødvendig tap av celler fra produktet.

Infusjonshastigheten bør ikke overstige 5 ml/kg/t. Administrering varer i ca. 20 minutter (se pkt. 6.6). Etter administrering skal posen skylles med en 50 ml-sprøyte med saltvann.

### Forsiktighetsregler for håndtering og administrering av legemidlet

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte celler. Lokale retningslinjer for biosikkerhet er gjeldende for slike produkter (se pkt. 6.6).

Strimvelis er ikke testet for overføring av infeksjøs agens. Helsepersonell som håndterer Strimvelis bør derfor ta nødvendige forholdsregler for å unngå potensiell overføring av smittsomme sykdommer.

#### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktuell eller tidligere leukemi eller myelodysplasi.

Positiv test for humant immunsviktvirus (HIV) eller tilstedeværelse av andre overførbare smittsomme stoffer som er nevnt i gjeldende EU-direktiv for humane celler og vev før høsting av beinmarg .

Tidligere genterapi.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Strimvelis er kun beregnet til autolog bruk og skal aldri gis til andre pasienter enn den opprinnelige CD34<sup>+</sup>-celledonor.

I enkelte tilfeller vil pasienten kanskje ikke få Strimvelis på grunn av produksjonsproblemer. Etter at legen er blitt informert, må pasientens behandlingsprogram mulig endres (dvs. avslutte kondisjonering med busulfan og/eller administrere stamcellereserve om nødvendig).

Resultater fra den andre fasen av kvalitetskontroll blir førststilgjengelig etter infusjon av produktet. Hvis klinisk relevante kvalitetsproblemer som f.eks. resultater utenfor spesifikasjonen identifiseres etter infusjon med Strimvelis, vil legen bli informert. Legen må overvåke og/eller behandle pasienten etter behov.

Strimvelis må brukes med forsiktighet hos pasienter over 6 år og 1 måned og pasienter under 6 måneder da det ikke er data fra kliniske studier i disse aldersgruppene. Vanligvis er eldre pasienter mindre i stand til å donere høyt antall CD34<sup>+</sup>-celler, noe som medfører at de ikke kan behandles. Vellykket dannelse av T-celler etter behandling med Strimvelis kan også påvirkes av residual thymusfunksjon som kan bli svekket hos eldre barn. Bruk av Strimvelis hos pasienter som er eldre enn de som tidligere er undersøkt må vurderes nøye og er forbeholdt tilfeller hvor alle andre rimelige behandlingstilbud er utprøvd.

Pasienter som tidligere har testet positivt for hepatitt C kan behandles med Strimvelis, forutsatt at de har vist ikke å ha pågående infeksjon ved bruk av en nukleinsyretest der grensen for kvantifisering er  $\leq 15$  internasjonale enheter/ml. Det må være negativt resultat på minst 3 påfølgende tester over en periode på minst 4 uker etter seponering av behandling for hepatitt C. Siste test må tas i løpet av de siste 3 dager før høsting av cellene.

Strimvelis bør brukes med forsiktighet hos pasienter med overfølsomhet for aminoglykosider eller bovint serum albumin.

Ingen tilfeller av leukemi eller myelodysplasi har blitt rapportert etter behandling med Strimvelis. Imidlertid har innsettelse av vektor i kromosomregioner tidligere vært assosiert med leukemi i sammenlignbare studier med genterapi ved Wiskott Aldrich's syndrom, X-SCID og kronisk granulomatøs sykdom blitt dokumentert. Retrovirale innsetningssteder (RIS) er påvist ved siden av

eller innenfor CCND2 og LMO2 og det er en potensiell risiko for leukemisk transformasjon etter behandling med Strimvelis. Det anbefales langsiktig oppfølging av pasientene med årlige kontroller de første 11 årene og deretter 13 og 15 år etter behandling med Strimvelis. Kontrollene skal inkludere fullstendig blodstatus med differensialtelling, biokjemisk analyse og måling av tyreoidestimulerende hormon.

Langtidsvirkningene og varighet av respons på Strimvelis ved ADA-SCID er ukjent (se pkt. 5.1).

Pasienter bør overvåkes nøye for forekomst av alvorlige og opportunistiske infeksjoner, rekonstitusjon av immunparametere og behovet for substitusjonsbehandling med intravenøs immunglobulin (IVIG); i tilfelle manglende respons, anbefales det å innføre andre ADA-SCID behandlinger under tilsyn av lege.

Det har vært tilfeller hvor behandling med Strimvelis ikke har vært vellykket. Hos enkelte pasienter har det vært nødvendig å gjenoppta langsiktig substitusjonsbehandling med enzymer og/ eller gjennomgå en stamcelletransplantasjon (se pkt. 5.1).

Ikke-immunologiske manifestasjoner av ADA-SCID responderer muligens ikke på Strimvelis.

Testing av immunogenisitet ved Strimvelis har ikke blitt utført..

Pasienter kan utvikle autoimmunitet. Sekstisju prosent (12 av 18) av pasientene som fikk Strimvelis hadde enten autoimmune antistoffer eller andre manifestasjoner (f.eks. autoimmun trombocytopeni, autoimmun aplastisk anemi, autoimmun hepatitt og Guillain-Barré-syndrom) (se pkt. 4.8).

Pasienter som behandles med Strimvelis skal ikke donere blod, organer, vev og celler til transplantasjon på noe tidspunkt i fremtiden. Dette er oppgitt i informasjonskortet til pasienten.

Antall T-lymfocytter (CD3+) og NK-celler (CD56+) økte etter behandling med Strimvelis. Tre år etter genterapi lå medianverdiene under normalområdet. Kontinuerlig oppfølging er anbefalt. Tilfeller med hudpapillom, unormal serumproteinelektroforese og et tilfelle med henholdsvis lipofibrom, lungefortetning og redusert T-celle V-beta repertoar ble rapportert. Det er ikke funnet årsakssammenheng knyttet til produktet.

Bivirkninger relatert til bruk av sentrale venekateter (CVC) er blitt rapportert (f.eks. alvorlige CVC-infeksjoner og trombose i utstyr). Pasienter skal undersøkes nøye for potensielle kateterrelaterte hendelser.

#### Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 0,15 mmol natrium/ml. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Ingen kjent interaksjon med hepatisk cytokrom P 450-enzymmer eller legemiddeltransportører.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Fertile kvinner

Da Strimvelis administreres etter kondisjonering med busulfan må kvinner i fertil alder bruke sikker prevensjon under og i 6 måneder etter behandling med Strimvelis.

#### Graviditet

Ingen tilgjengelig data.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitetsstudier er ikke utført.

Strimvelis skal ikke brukes under graviditet.

#### Amming

Det er ikke kjent om Strimvelis utskilles i morsmelk. Effekt av Strimvelis under amming er ikke fastslått.

Strimvelis skal ikke brukes under amming.

#### Fertilitet

Det finnes ingen data på hvilken effekt Strimvelis har på fertilitet hos mennesker. Effekt på fertilitet hos hanner og hunner er ikke undersøkt i dyrestudier.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Strimvelis har ingen eller ubetydelig langvarig påvirkning på evnen til å kjøre bil og å bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av bivirkningsprofilen

Sikkerheten av Strimvelis ble vurdert hos 18 pasienter med en median oppfølging på 7 år. Bivirkningene i tabellen gir ikke et fullstendig bilde av type og frekvens av disse hendelsene på grunn av liten pasientgruppe og størrelse på kohort. Alvorlige bivirkninger inkluderer autoimmunitet (f.eks. autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun aplastisk anemi, autoimmun hepatitt, autoimmun trombocytopeni og Guillain-Barré-syndrom). Den hyppigst rapporterte bivirkningen var pyreksi.

#### Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene nedenfor er listet opp etter MedDRA organklassesystem og etter følgende frekvens:

Svært vanlige  $\geq 1/10$   
Vanlige  $\geq 1/100$  til  $<1/10$

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

<b>MedDRA organklassesystem</b>	<b>Svært vanlige</b>	<b>Vanlige</b>
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	Anemi <sup>a</sup> Nøytropeni <sup>a</sup>	Autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun aplastisk anemi, autoimmun trombocytopeni
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	Hypotyreodisme	Autoimmun tyreoiditt
<b>Sykdommer i nervesystemet</b>		Guillain-Barré syndrom
<b>Karsykdommer</b>	Hypertensjon <sup>a</sup>	
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	Astma, allergisk rhinitt	
<b>Sykdommer i lever- og galleveier</b>		Autoimmun hepatitt
<b>Hud- og underhuds-sykdommer</b>	Atopisk dermatitt, eksem	
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet</b>	Pyreksi	
<b>Undersøkelser</b>	Økning i leverenzym <sup>a</sup> , positivt på antinukleære antistoffer (ANA)	Positivt på antinøytrofile cytoplasmaantistoffer, positivt på antistoff mot glatt muskulatur

<sup>a</sup>Bivirkninger som potensielt er relatert til kondisjonering med busulfan.

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

##### Rekondisjonering av immunsystemet

Alle oppgitte bivirkninger i tabellen (bortsett fra de som er mulig relatert til busulfan) anses å være relatert til rekondisjonering av immunsystemet med tanke på deres art og tidspunkt for debut. Disse autoimmune bivirkninger ble rapportert hos pasienter etter genterapi. Mesteparten ble rapportert under oppfølgingsperioden fra 3 måneder til 3 år og var forbigående med unntak av hypotyreodisme og positive ANA-tester. I tillegg ble allergirelaterte bivirkninger i tabellen hovedsaklig rapportert i oppfølgingsperioden fra 3 måneder til 3 år.

##### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å kontinuerlig overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V\\*](#).

## 4.9 Overdosering

Ingen data fra overdosering med Strimvelis er tilgjengelig fra kliniske studier. .

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunstimulerende midler, andre immunstimulerende midler, ATC kode: ennå ikke tildelt

#### Virkningsmekanisme

Etter infusjon vil CD34<sup>+</sup>-celler etablere seg i benmargen hvor de supplerer det hematopoetiske systemet med en andel celler som uttrykker farmakologisk aktive nivåer av ADA-enzymet.

Etter en vellykket ”engraftment” av CD34<sup>+</sup>-cellene i beinmargen hos pasienten, forventes effekten av produktet å vare livet ut.

#### Farmakodynamiske effekter

Median prosentandel av genmodifiserte celler i perifert blod 1 og 3 år etter behandling var 28 % (fra 6 % -92 %) og 30 % (fra 8 % -101 %) av CD19<sup>+</sup> og 73 % (fra 20 % -100 %) og 67 % (område 39 % -82 %) av henholdsvis CD3<sup>+</sup> -celler.

Forekomst av transgenet medfører økt uttrykk av ADA. Ett år etter behandlingen var median ADA-aktivitet (adenosindeaminase i mononukleære celler) i lymfocytter i perifert blod 181,2 (intervall 42,1-1678,2) nmol/t/mg protein sammenlignet med en median baseline (intervall) på 80,6 (30,5-92,3) nmol/t/mg protein. ADA-aktiviteten forble økt gjennom hele oppfølgingsperioden på 3 år.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Totalt 18 pasienter med ADA-SCID ble behandlet med Strimvelis som en del av en åpen pivotal studie (AD1115611; n=12), to tidlige åpne pilotstudier (AD1117054/AD1117056; n=3) og et ”compassionate use” program (AD1117064; n=3). Studiene vurderte bruk av Strimvelis med et doseringsintervall på 0,9 -18,2 mill. CD34<sup>+</sup>-celler/kg. Alle pasienter fikk kondisjonering med busulfan før genterapi der de fleste fikk en samlet dose på 4 mg/kg intravenøst 2 påfølgende dager før infusjon av CD34<sup>+</sup>-celler. Fire pasienter hadde tidligere gjennomgått en mislykket stamcelletransplantasjon fra en haploidentisk donor og 15 av 18 pasienter har tidligere fått enzymsubstitusjonsbehandling med PEG-ADA (polyetylen glykol modifisert bovin adenosindeaminase). Pasienter som tidligere hadde fått PEG-ADA fikk seponert denne behandlingen 10-22 dager før behandling med Strimvelis. Median alder i programmet var 1,7 år (intervall 0,5 til 6,1) og 61 % var menn. Åttitre prosent var hvite (56 % kaukasisk/europeisk opprinnelse og 28 % arabisk/nordafrikansk opprinnelse), 11 % var afroamerikanere/afrikanere og 6 % var asiater.

#### *Pasienter som ble behandlet i den pivotale studien*

Effekten av Strimvelis ble vurdert i en åpen 3-årig, prospektiv studie på barn som ikke hadde søsken med passende HLA som stamcelledonor og som enten ikke responderte tilstrekkelig på PEG-ADA, var intolerant eller ikke hadde tilgang til det.

Resultater etter 3 år hos pasienter som ble behandlet i den pivotale studien er vist i tabell 1.

Behandlingen med Strimvelis resulterte i en overlevelse på 100 % 3 år etter behandling, en reduksjon i forekomst av alvorlige infeksjoner, en økning i T-lymfocytter (CD3<sup>+</sup>), og alle pasientene hadde deoksyadenosinnukleotidnivåer i erytrocytter i venøst blod (RBC dAXP) under patologiske nivåer (> 100 nmol/ml) etter baseline.

**Tabell 1. Resultater etter 3 år hos ITT populasjonen i den pivotale studien\***

Endepunkt	Baseline/ Før behandling <sup>a</sup>	År 3/ 3 år etter behandling <sup>b</sup>
Overlevelse n %	Ikke relevant	12 100 %
Alvorlige infeksjoner n	12	12



Forekomst av alvorlige infeksjoner pr. person-år under observasjon (95 % konfidensintervall)	1,10 (0,74-1,58)	0,429 <sup>c</sup> (0,24-0,72)
T-lymfocytter (x10 <sup>6</sup> /l)		
n	11	11
median (intervall)	88,0 (19-2718)	828,0 (309-2458)
% pasienter med venøs RBC dAXP < 100 nmol/ml etter Strimvelis <sup>d</sup>		
n	Ikke relevant <sup>e</sup>	11
%		100 %

\* Inkludert data fra en pasient samlet inn etter intervensjon med PEG-ADA ( $\geq 3$  måneders behandling) eller hematopoetisk stamcelletransplantasjon

<sup>a</sup> Basert på hele perioden før behandling med alvorlige infeksjoner (retrospektiv samlet), og data samlet inn ved baseline besøk for T-lymfocytter. Pasient 10 hadde ingen baseline verdi for T-lymfocytter

<sup>b</sup> Basert på 3-årsperioden etter behandling for overlevelse og alvorlige infeksjoner og data samlet inn ved 3-årsbesøk for T-lymfocytter og dAXP. Pasient 8 trakk seg fra studien før 3-årsbesøk og hadde dermed ingen data for T-lymfocytter og dAXP.

<sup>c</sup> Alvorlige infeksjoner som krever innleggelse eller forlengelse av innleggelse. 3 måneders innleggelsesperiode umiddelbart etter genterapi er ikke tatt med i beregningen

<sup>d</sup> dAXP=dAMP+dADP+dATP. dAXP resultatene er basert på en responsanalyse av prosentandelen av pasientene som etter genterapi hadde definisjon på tilstrekkelig metabolsk avgiftning, derfor er baseline verdien ikke relevant.

<sup>e</sup> Ved baseline hadde 9 av 11 (82 %) pasienter dAXP <100 nmol/ml. Alle disse pasientene har tidligere fått PEG-ADA.

*T-cellefunksjon:* Hos pasienter som ble behandlet i den pivotale studien ble T-celleproliferasjon påvist som respons på stimulering med anti-CD3-antistoffer (median 62629 cpm, intervall 4531 til 252173) og phytohemagglutinin (median 140642 cpm, intervall 11119 til 505607) 1 år etter genterapi, og disse responsene ble opprettholdt til og med år 3. Funn av at TREC (T celle reseptor "excision circles") i lymfocytter i perifert blod økte over baseline-nivå (median 141, intervall 56 til 1542 kopier/100 ng DNA) etter 1 år og ble opprettholdt 3 år etter behandlingen, og at alle pasienter viste tegn på polyklonale V-betakjeder på et eller flere tidspunkter etter genterapi gir ytterligere støttende dokumentasjon på utvikling av funksjonelle T-celler.

*B-cellefunksjon:* De 12 pasientene som ble behandlet i den pivotale studien fikk IVIG ved screeningtidspunktet og 7 pasienter (58 %) har sluttet med bruk av IVIG under oppfølgingsperioden 0-3 år etter genterapi.

#### *Langsiktig oppfølging*

100 % overlevelse ble observert hos de 12 pasientene som ble behandlet i den pivotale studien og for de 18 pasientene i den integrerte analysen, med en median oppfølging på ca. 7 år. Intervensjonsfri overlevelse i denne pivotale populasjon (definert som overlevelse uten behov for langsiktig ( $\geq 3$  måneder) gjenopptak av PEG-ADA, eller stamcelletransplantasjon) var 92 % (11/12 pasienter) (82 % (14/17 pasienter) for den integrerte populasjon). En pasient som ble behandlet i en pilotstudie hadde ingen data for PEG-ADA gjenopptak og ble dermed ekskludert fra intervensjonsfri overlevelse i den integrerte populasjonen. Langvarig PEG-ADA (over 3 måneders kontinuerlig varighet) ble brukt av 3 pasienter; to av disse pasientene fikk senere en matchende stamcelletransplantasjon fra søsken og en pasient fortsatte på kronisk PEG-ADA behandling. En annen pasient trengte forbigående PEG-ADA administrering grunnet en autoimmun hendelse (se pkt. 4.4).

Hos pasienter som ble behandlet i den pivotale studien falt forekomsten av alvorlige infeksjoner i oppfølgingsperioden (tabell 2).

Tabell 2 Forekomst av alvorlige infeksjoner pr. personår med eksponering (pivotal populasjon) \*

Tid (år)	Før behandling n/a- ikke relevant	Etter behandling								Total
		0,33-1	>1-2	>2-3	>3-4	>4-5	>5-6	>6-7	>7-8	
Antall pasienter	12	12	11	11	11	11	9	7	3	12
Antall alvorlige infeksjoner	29	6	3	0	2	0	1	0	0	12
Forekomst av alvorlige infeksjoner per personår	1,10	0,63	0,27	0,00	0,18	0,00	0,12	0,00	0,00	0,17

\* Ekskludert data fra en pasient samlet inn etter intervensjon med PEG-ADA ( $\geq 3$  måneders behandling) eller hematopoetisk stamcelletransplantasjon. n/a- ikke relevant.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Strimvelis er en autolog celleterapi. Konvensjonelle studier av farmakokinetikk, absorpsjon, distribusjon, biotransformasjon og eliminasjon er ikke relevante for denne type legemiddel.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjons- og utviklingsstudier er ikke utført.

4-måneders biodistribusjonsstudie ble utført på mus. CD34<sup>+</sup>-celler fra friskt humant navlestrengsblod transduert med vektor som brukes til fremstilling av Strimvelis, ble administrert intravenøst til mus etter kondisjonering med busulfan. Mestparten av musene viste rekonstitusjon av det hematopoetiske systemet ved slutten av studien. Lave nivåer av humane celler og vektorsekvenser ble påvist i ikke-bloddannende organer i samsvar med forekomst av blod inneholdende transduerte humane celler. Det var ingen negative effekter på overlevelse, hematologiske parametre, eller histopatologi av viktige organer bortsett fra vekttap og atrofi i testikler og ovarier i samsvar med administrasjon av busulfan. Karsinogenisitetstudier er ikke utført da det ikke finnes passende dyremodell til vurdering av tumorpotensiale for Strimvelis som følge av manglende evne til å oppnå langsiktig "engraftment" av transduerte celler hos mus.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid.

### 6.2 Uforlikeligheter

Fordi uforlikelighetsstudier mangler, må ikke dette legemidlet blandes med andre legemidler.

### 6.3 Holdbarhet

6 timer.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved 15-30 °C.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

50 ml etylenvinylacetat (EVA) infusjonspose med luerkobling som er lukket med en hette, pakket i en ytre beholder som kan gjenbrukes.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Strimvelis transporteres direkte til sykehuset hvor infusjonen administreres. Infusjonsposen(e) plasseres i en lukket ytre beholder. Posene må oppbevares i den ytre beholderen inntil bruk.

Strimvelis er kun beregnet til autolog bruk. Pasientens identitet må stemme med pasientopplysninger på den primære og/eller den ytre beholder før infusjon.

Vend forsiktig infusjonsposen opp og ned for å spre eventuelle opphopning av celler og administrer infusjonen med et transfusjonssett med filter for å fjerne eventuelle resterende celleaggregater.

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte celler. Lokale retningslinjer for biosikkerhet skal følges (se pkt. 4.2).

Strimvelis er ikke testet for overføring av infeksjøs agens. Helsepersonell som håndterer Strimvelis må derfor ta passende forholdsregler for å unngå overføring av smittsomme sykdommer.

Overflater og materiale som kan ha vært i kontakt med Strimvelis skal dekontamineres med et passende desinfeksjonsmiddel.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for biosikkerhet.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/16/1097/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 26.05.2018

## **10. OPPDATERINGSDATO:**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.emea.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

MolMed SpA  
58 Via Olgettina  
20132  
Milano  
Italia

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

MolMed SpA  
58 Via Olgettina  
20132  
Milano  
Italia

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Strimvelis, skal innehaver av markedsføringstillatelsen i hvert medlemsland være enige om innholdet og formatet av opplæringsmateriale for foreldre/brukere og helsepersonell, detaljer om begrenset forskrivning, og kontrollert tilgang/samtykkeerklæring av produktet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåter og andre aspekter av programmet med nasjonal myndighet.

Strimvelis skal administreres på et spesialisert transplantasjonssenter av leger med tidligere erfaring i behandling og håndtering av pasienter med ADA-SCID og bruk av autologe CD34<sup>+</sup>- produkter for genterapi *ex vivo*. Et ferdig utfylt samtykkeskjema er nødvendig før start av behandlingen

Opplæringsmaterialet må inneholde følgende sikkerhetsinformasjon/hovedelementer: Autoimmunitet, mislykket respons på genterapi og malignitet pga innsettende onkogenese (for eksempel leukemi, myelodysplasi).

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PASS – Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring: For å undersøke langsiktig sikkerhet og effekt av genterapi med Strimvelis, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og fremlegge resultater av en langsiktig prospektiv, ikke-intervensjons oppfølgingsstudie basert på data fra et pasientregister med alvorlig kombinert immunsvikt forårsaket av adenosindeaminase mangel (ADA - SCID) som ble behandlet med Strimvelis. Innehaver av markedsføringstillatelsen vil følge opp risiko for immunogenisitet, <i>insersjonsmutagenese</i> og onkogenese samt levertoksisitet. Innehaver av markedsføringstillatelsen vil vurdere forekomst av angioødem, anafylaktiske reaksjoner, systemiske allergiske reaksjoner og alvorlige hudreaksjoner under oppfølgingsperioden. Spesielt hos pasienter som hadde mislykket respons og mottatt ERT (" <i>enzyme replacement therapy</i> ") eller SCT (" <i>substrate reduction therapy</i> "). Innehaver av markedsføringstillatelsen vil også vurdere intervensjonsfri overlevelse.	Innehaver av markedsføringstillatelsen skal legge en plan for regelmessige framdriftsrapporter fra PSUR registeret og skaffe foreløpige studierapporter hvert 2. år til registeret er ferdig. Foreløpige registreringsrapporter skal sendes inn hvert 2.år. Endelig klinisk studierapport skal foreligge etter at pasient 50 har sitt 15 års oppfølgingsbesøk; Q4 2037.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE**

**YTRE EMBALLASJE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Strimvelis 1-10 millioner celler/ml infusjonsvæske, dispersjon.

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

En autolog CD34<sup>+</sup>-beriket cellefraksjon som inneholder CD34<sup>+</sup>-celler transduert med retroviral vektor som koder for den humane ADA cDNA-sekvens med en konsentrasjon på 1-10 mill. CD34<sup>+</sup>-celler/ml.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder også natriumklorid.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusjonsvæske, dispersjon.

Antall infusjonsposer:

Total antall celler:       x 10<sup>6</sup>

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

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Kun til autolog bruk.

**8. UTLØPSDATO**

EXP: {DD MMM ÅÅ} { tt:mm}

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved 15-30°C

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte celler.  
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for genmodifiserte celler.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/0/00/000/000

**13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER**

Lot:  
Pasient ID:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Ikke relevant.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

Ikke relevant.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**INFUSJONSPOSE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Strimvelis 1-10 millioner celler/ml infusjonsvæske, dispersjon.

Til intravenøs bruk.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP: {DD MMM ÅÅ} { tt:mm}

**4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER**

Lot:

Pasient ID:

Bag Nr.:

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

Total antall celler:       x 10<sup>6</sup>

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

**6. ANNET**

Kun til autolog bruk.

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasient eller omsorgsperson**

### **Strimvelis 1-10 millioner celler/ml infusjonsvæske, dispersjon**

Autolog CD34<sup>+</sup>-beriket cellefraksjon som inneholder CD34<sup>+</sup>-celler transduisert med retroviral vektor som koder for den humane ADA cDNA-sekvens

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du (eller ditt barn) begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du (eller ditt barn) opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Legen din vil gi deg et informasjonskort. Les dette nøye og følg instruksjonene.
- Vis alltid frem dette informasjonskortet når du er i kontakt med lege eller sykepleier eller når du er på sykehus.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Strimvelis er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du (eller ditt barn) bruker Strimvelis
3. Hvordan du bruker Strimvelis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Strimvelis
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Strimvelis er og hva det brukes mot**

Strimvelis hører til en type medisin som kalles **genterapi**.

Strimvelis brukes til å behandle en alvorlig lidelse som kalles **ADA-SCID** ("Adenosine Deaminase-Severe Combined Immune Deficiency"). Med denne lidelsen fungerer ikke immunsystemet slik det skal for å forsvare kroppen mot infeksjoner. Personer med ADA-SCID kan ikke produsere nok av et enzym kalt *adenosindeaminase (ADA)*, fordi genet som skal produsere det er defekt.

Strimvelis brukes til å behandle ADA-SCID når det ikke finnes noen passende familiemedlemmer som kan donere stamceller fra beinmarg til transplantasjon.

Strimvelis fremstilles spesielt til hver enkelt pasient ved bruk av pasientens egne celler fra beinmargen. Det virker ved å sette inn et nytt gen i stamcellene i beinmargen så de kan produsere ADA.

Strimvelis gis som drypp (*infusion*) i en vene (*intravenøst*). For ytterligere informasjon om hva som skjer før og etter behandling, se avsnitt 3, *Hvordan du bruker Strimvelis*

#### **2. Hva du må vite før du (eller ditt barn) bruker Strimvelis**

## Strimvelis er ikke egnet til enkelte pasienter

### Bruk ikke Strimvelis dersom du (eller ditt barn):

- er **allergisk** overfor virkestoff eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- har eller har hatt en type **kreft** som kalles *leukemi* eller *myelodysplasi*
- har testet positivt for **HIV eller andre typer infeksjoner** (legen din vil rådføre deg om dette)
- allerede har blitt behandlet med **genterapi**

### Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du (eller ditt barn) bruker dette legemidlet.

Strimvelis er spesielt fremstilt fra pasientens egne celler. Legemidlet må aldri gis til andre.

Innsettelse av et nytt gen i DNA kan forårsake leukemi. I kliniske studier med genterapi for andre sykdommer (ikke ADA-SCID), utviklet enkelte pasienter leukemi eller andre typer for kreft i blodet. Dette er ikke observert hos pasienter som ble behandlet med Strimvelis. Under langtids oppfølging er legen rådet til å overvåke deg (eller ditt barn) for tegn på leukemi.

Etter at du (eller ditt barn) er behandlet med Strimvelis vil verken du eller ditt barn kunne donere blod, organer eller vev på noe tidspunkt i fremtiden. Dette fordi Strimvelis er et genterapiprodukt.

### Når behandlingen med Strimvelis ikke kan gjennomføres

I enkelte tilfeller vil det ikke være mulig å starte planlagt behandling med Strimvelis. Det kan være flere årsaker til dette som f.eks.:

- dersom det oppstår et problem når cellene tas ut for fremstilling av legemidlet
- dersom det ikke er nok av riktig type celler for fremstilling av legemidlet
- dersom legemidlet blir forurenset under fremstillingen
- dersom det blir en forsinkelse under transporten av legemidlet til behandlingsstedet

I slike tilfeller vil legen gi deg (eller ditt barn) stamcelleerstatning fra reserveprøven som ble tatt ut og lagret før behandlingen startet (*se også avsnitt 3, Hvordan du bruker Strimvelis*).

### Du kan ha behov for en annen behandling

Strimvelis gjennomgår en rekke tester før bruk. Når legemidlet gis kort tid etter fremstilling vil det endelige resultatet av enkelte av disse testene ikke være klare før administrering. Dersom resultatene viser noe som kan påvirke deg (eller ditt barn) vil legen gi deg hensiktsmessig behandling.

### Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Du må ikke få Strimvelis dersom du er gravid. Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon (som for eksempel kondomer) under og i minst 6 måneder etter behandling.

Du skal ikke få Strimvelis dersom du ammer. Det er usikkert om innholdsstoffene i Strimvelis kan gå over i morsmelk.

### Strimvelis inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder ca. 3,5 mg natrium pr ml. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

## 3. Hvordan du bruker Strimvelis

Strimvelis gis som drypp (*infusion*) i en vene (*intravenøst*). Det må kun gis på et spesialisert sykehus av en lege med erfaring i behandling av pasienter med ADA-SCID og bruk av denne type legemiddel.

Strimvelis kan kun fremstilles dersom legen kan samle nok mengde av riktig type celler fra pasientens egen beinmarg.

**Før fremstilling av Strimvelis**, vil legen utføre tester for å være sikker på at du (eller ditt barn) ikke har visse infeksjoner (se avsnitt 2).

#### To prøver tas

Legen tar to prøver av stamceller fra beinmargen før den planlagte behandlingen:

- **Reserveprøven** tas minst 3 uker før behandling. Prøven lagres, så gis den til pasienten som erstatning av stamceller dersom Strimvelis ikke kan gis eller ikke virker (se 'Når behandlingen med Strimvelis ikke kan gjennomføres' i avsnitt 2).
- **Behandlingsprøven** tas 4-5 dager før behandling. Denne brukes til fremstilling av Strimvelis ved å innføre et nytt gen i cellene.

#### Før og under behandling av Strimvelis

Når	Hva må gjøres	Hvorfor
Minst 3 uker før behandling	Reserveprøve av stamceller tas	oppbevares som reserve (se ovenfor)
Ca. 4-5 dager før behandling	Behandlingsprøve av stamceller tas	til fremstilling av Strimvelis (se ovenfor)
3 dager og 2 dager før behandling	Et legemiddel kalt <b>busulfan</b> gis fire ganger daglig i to dager (8 doser i alt)	forbereder beinmargen på behandling med Strimvelis
Ca. 15-30 minutter før behandling	Et <b>antihistamin</b> kan gis	reduserer risiko for at du vil reagere på infusjon
Strimvelis gis...	som drypp i en vene. Dette tar ca. 20 minutter	

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkninger merket med \*kan ha sammenheng med busulfan.

##### Svært vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **flere enn 1 av 10 personer**:

- rennende eller tett nese (*allergisk rhinitt*)
- tung pust, pustevansker (*astma*)
- betent kløende hud (*atopisk dermatitt, eksem*)
- feber (*pyreksi*)
- underaktiv skjoldbruskkjertel (*hypotyreodisme*)
- høyt blodtrykk (*hypertensjon*)\*
- reduksjon i antall røde eller hvite blodceller (*anemi, nøyttropeni*)\*
- økning i leverenzymmer\*
- blodprøveresultater som er positive på *antinukleære antistoffer*

Dersom du har spørsmål om symptomer eller bivirkninger eller dersom du har symptomer som bekymrer deg

→ **Kontakt legen eller sykepleier.**

### Vanlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **inntil 1 av 10 personer**. Disse er forårsaket av et overaktivt immunsystem som angriper kroppens eget vev.

- røde eller lilla prikker på huden, blødning under huden (*immun trombocytopenisk purpura*)
  - betennelse i skjoldbruskkjertel (*autoimmun tyreoiditt*)
  - svakhet og smerter i føtter og hender (*Guillain-Barré-syndrom*)
  - betennelse i lever (*autoimmun hepatitt*)
  - redusert antall blodceller (*autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun aplastisk anemi*)
- blodprøveresultater som er positive på *antinøytrofil cytoplasmaantistoff og antistoff mot glatt muskulatur*

Dersom du har spørsmål om symptomer eller bivirkninger eller dersom du har symptomer som bekymrer deg

→ **Kontakt legen eller sykepleier.**

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#).\* Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Strimvelis

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdato og tidspunkt (EXP) som er angitt på etiketten på beholderen og infusjonsposen etter EXP.

Oppbevares ved 15-30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Dette legemidlet gis av en kvalifisert lege som er ansvarlig for riktig avfallshåndtering av produktet. Disse tiltakene bidrar med å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Strimvelis

- Virkestoff er autolog (pasientens egen) CD34<sup>+</sup>-beriket cellefraksjon som inneholder CD34<sup>+</sup>-celler transduert med retroviral vektor som koder for den humane ADA cDNA-sekvens. Konsentrasjonen er 1-10 millioner CD34<sup>+</sup>-celler/ml.
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid (*se avsnitt 2, Strimvelis inneholder natrium*).

### Hvordan Strimvelis ser ut og innholdet i pakningen



Strimvelis er en uklar til klar, fargeløs til rosa dispersjon av celler til infusjon som leveres i en eller flere infusjonsposer. Infusjonsposene leveres i en lukket beholder.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

MolMed SpA  
58 Via Olgettina  
20132  
Milano  
Italia

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:**

### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

<----->

### **Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

Strimvelis transporteres direkte til sykehuset der infusjonen administreres. Infusjonsposen plasseres i en lukket ytre beholder. Posen skal oppbevares i en ytre beholder før bruk.

Strimvelis er kun beregnet til autolog bruk. Pasientens identitet skal stemme overens med pasientopplysninger på infusjonsposen(e) og/eller den ytre beholder før infusjon.

Vend forsiktig infusjonsposen opp og ned for å spre eventuelle opphopning av celler og administrer infusjonen med et transfusjonssett med filter for at fjerne eventuelle resterende opphopning av celler.

Etter administrering skal posen skylles gjennom med en 50 ml-sprøyte fylt med saltvann.

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte celler. De lokale retningslinjer for biosikkerhet skal følges.

Strimvelis er ikke testet for infeksiøse agens. Helsepersonell som håndterer Strimvelis må derfor ta nødvendige forholdsregler for at unngå overføring av smittsomme sykdommer.

Overflater og materiale som kan har vært i kontakt med Strimvelis skal dekontamineres med et passende desinfeksjonsmiddel.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for biosikkerhet.