

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 x 10⁶ 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

Lyfinu er pakkað í einn eða fleiri innrennslispoka. Hver innrennslispoki með Strimvelis, sem er sértækur fyrir viðkomandi sjúkling, inniheldur 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 x 10⁶ CD34⁺ frumur/ml.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 0,15 mmól natríum í hverjum ml.

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*. Það skal aðeins gefa að höfðu samráði við sjúkling og/eða fjölskyldu. Gert er ráð fyrir að sjúklingurinn verði bókaður í eftirmeðferðarskrá fyrir langtímaeftirfylgni.

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

Varaforði CD34⁺ stofnfrumna með minnst 1 x 10⁶ CD34⁺ frumur 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.

Sjúklingurinn verður að vera fær um að gefa nægilegt magn CD34⁺ frumna til að hægt sé að ná minnst 4 x 10⁶ hreinsuðum CD34⁺ frumum/kg sem er nauðsynlegt fyrir framleiðslu Strimvelis.

Fyrir innrennsli verður að staðfesta að auðkenni sjúklings samsvari nauðsynlegum einkvæmum upplýsingum um sjúkling á innrennislispokanum með lyfinu 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. Plasmabéttni 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 x 10⁶ CD34⁺ frumur/kg.

Ef lyfið inniheldur minna en 2 x 10⁶ CD34⁺ frumur/kg skal lækurinn sem sér um meðferðina ákveða hvort halda eigi áfram lyfjagjöf byggð á einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu. Í klínískum rannsóknum varð meðferðarrestur hjá sjúklingi sem fékk meðferð með <2 x 10⁶ CD34⁺ frumur/kg.

Strimvelis á aðeins að gefa einu sinni.

Sérstakir hópar

Aldraðir

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

Skert nýrnastarfsemi

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

Skert lifrastarfsemi

Þetta lyf hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með 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 7 mánaða (sjá kafla 4.4). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Strimvelis er aðeins ætlað til innrennslis í bláæð.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Heilbrigðisstarfsmenn sem handleika lyfið skulu beita viðeigandi varúðarráðstöfunum (nota hanska og gleraugu) til að koma í veg fyrir hugsanlegt sjúkdómasmit.

Leiðbeiningar um undirbúning, viðbrögð við útsetningu fyrir slysi og förgun Strimvelis eru í kafla 6.6.

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 50 ml sprautu sem fyllt er með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

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

Rekjanleiki

Kröfur um rekjanleika fyrir lyf fyrir þróuð genalyf (e. advanced therapy medicinal products) sem eru að stofni til úr frumum gilda. Til að tryggja rekjanleika skal geyma heiti lyfs, lotunúmer og nafn sjúklings sem fékk meðferðina í 30 ár.

Samgena notkun

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

Hætta á æxlismyndun við notkun (e. insertional oncogenesis)

Greint hefur verið frá einu tilviki T-eitilfrumuhvítblæðis hjá barni með ADA-SCID 4,7 árum eftir meðferð með Strimvelis (sjá kafla 4.8).

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 fulla blóðfrumutalningu, deilitalningu, lífefnafræðilega greiningu og mælingu á skjaldvakahormóni.

Almennt

Langtímaáhrif og svörunarlengd Strimvelis á ADA-SCID hafa ekki verið metin kerfisbundið fram yfir 8 árum eftir meðferð (sjá kafla 5.1).

Ekki er öruggt að ADA-SCID sem tengist ekki ónæmiskerfinu svari Strimvelis.

Greint var frá totuvörtum í húð, óeðlilegum rafdrætti sermispróteina og einu tilviki af hverju eftirtalinna: fitubandvefsæxli, fyrirferð í lungum og minnkun V-beta forða í T-frumum. Ekkert bendir til orsakasambands við lyfið.

Í sumum tilvikum getur sjúklingurinn ekki fengið meðferð vegna vandamála við framleiðslu. 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).

Hafa skal viðvaranir og varúðarreglur lyfja sem notuð eru við mergeyðandi undirbúningsmeðferðir í huga.

Ónæmisendurvirkjun

Meðan á klínískum rannsóknum stóð mátti sjá framfarir í fjölda T-eitilfrumna (CD3+) og NK (CD56+) frumna í kjölfar meðferðar. Miðgildi þremur árum eftir genameðferð voru undir eðlilegum gildum. Áframhaldandi eftirfylgni er ráðlögð.

Fylgikvillar tengdir miðlægum bláæðalegg, þar á meðal sýkingar og blóðtappar

Greint hefur verið frá aukaverkunum sem tengjast notkun miðlægs bláæðaleggs (t.d. alvarlegar sýkingar við miðlæga bláæðalegginn og segamyndun í búnaðinum). Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til aukaverkana sem tengjast miðlægum bláæðalegg.

Ofnæmi og innrennslistengd viðbrögð

Lyfið skal nota með varúð hjá sjúklingum með ofnæmi fyrir amínóglýkósíðum eða albúmini sem unnið er úr sermi nautgripa.

Ígræðsla sem bar ekki árangur

Komið hafa upp tilvik þar sem meðferð hefur ekki borið árangur. Nokkrir sjúklingar hafa þurft að byrja aftur á langtímaensímuppbótarmeðferð og/eða gangast undir stofnfrumuígræðslu (sjá kafla 5.1). Sjúklingar skulu vera undir nánu eftirliti þar sem fylgst er með alvarlegum sýkingum og tækifærissýkingum, ónæmisendurvirkjun og nauðsyn á gjöf immúnóglóbúlíns í bláæð (IVIG); ef svörun kemur ekki fram er mælt með að innleiða aðrar ADA-SCID meðferðir undir eftirliti læknis.

Sýklasmít

Örlítill hættu er á dreifingu sýkingarvalda. Heilbrigðisstarfsmenn sem gefa Strimvelis skulu fylgjast með teiknum og einkennum sýkinga hjá sjúklingum eftir meðferð og bregðast við þeim með viðeigandi hætti ef þörf krefur.

Sjálfsnæmi og ónæmingargeta

Sjálfsnæmi getur komið fram hjá sjúklingum með ADA-SCID. Af þeim sjúklingum sem fengu meðferð í klínískum rannsóknum voru 67% (12 af 18) annaðhvort með sjálfsnæmismótefni eða önnur einkenni (t.d. sjálfsnæmisblóðflagnafæð, sjálfsnæmisvanmyndunarblóðleysi, sjálfsnæmisliðarþolgu og Guillain-Barré heilkenni) (sjá kafla 4.8). Ráðlagt er að viðhafa reglulegt eftirlit með klínísku sjálfsnæmi.

Ekki hafa verið framkvæmd próf á ónæmingargetu með Strimvelis.

Meðferð sjúklinga yngri en 6 mánaða og eldri en 6 ára og 7 mánaða

Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum yngri en 6 mánaða og eldri en 6 ára og 7 mánaða þar sem klínískar upplýsingar 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 árangursrík myndun T-fruma eftir meðferð verði fyrir áhrifum af leifum af starfsemi hóstarkirtils sem getur verið skert hjá eldri börnum. Íhuga skal vandlega notkun lyfsins hjá sjúklingum sem eru eldri en þeir sem hafa verið rannsakaðir og aðeins þegar allir aðrir haldgóðir meðferðarkostir hafa verið reyndir til þrautar.

Sermisprófanir

Allir sjúklingar skulu prófaðir með tilliti til HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV og berfryminga (mycoplasma) áður en beinmergssöfnun fer fram til að tryggja að mergfrumurnar henti til framleiðslu Strimvelis.

Sjúklingar sem áður hafa greinst jákvæðir fyrir lifrabólgu C geta fengið meðferð með Strimvelis, að því tilskildu að unnt sé að sýna fram á að sýking sé ekki til staðar með kjarnsýruprófi þar sem magngreiningarmörk eru ≤ 15 a.e./ml. Nauðsynlegt er að sýna fram á neikvæðar niðurstöður í að minnsta kosti 3 prófum í röð sem tekin eru yfir að minnsta kosti 4 vikna tímabil eftir að meðferð við lifrabólgu C er lokið. Síðasta prófið skal tekið í mesta lagi 3 dögum fyrir beinmergssöfnum.

Blóðgjöf, líffæragjöf, gjöf vefja og frumna

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.

Eftir gjöf Strimvelis

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 lyfinu, er læknum sem sér um meðferðina gert viðvart. Læknirinn skal fylgjast með sjúklingnum og/eða meðhöndla hann eins og við á.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur 42 til 137 mg af natríum í hverjum skammti sem jafngildir 2 til 7% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

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 lifrarendímín cýtókróm P-450 eða lyfjaflutningsprótein.

Lifandi bóluefni

Öryggi ónæmisáðgerðar með bóluefnum úr lifandi veirum eftir meðferð með Strimvelis hefur ekki verið rannsakað. Bólusetning með bóluefnum úr lifandi veirum er ekki ráðlögð á eftirfarandi tímabili: Frá því 6 vikum fyrir upphaf undirbúningsmeðferðar sem ekki er mergeyðandi (e. non-myeloablative conditioning), og þar til blóðfræðilegum og ónæmisfræðilegum bata í kjölfar meðferðar með Strimvelis hefur verið náð.

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstagjöf

Þar sem Strimvelis er ekki ætlað til notkunar hjá fullorðnum liggja upplýsingar um notkun á meðgöngu og meðan á brjóstagjöf stendur ekki fyrir, sem og rannsóknir á æxlun hjá dýrum. Upplýsingar varðandi frjósemi skal finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir undirbúningslyfið. Hafa skal í huga að meðferðarlæknir skal upplýsa foreldra/umönnunaraðila sjúklings um valkosti hvað varðar frystingu sáðstofnfruma eða vefs úr eggjastokkum.

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 33 þátttakendum, þ.e. hjá 22 sjúklingum sem fengu meðferð meðan á klíniskri þróun lyfsins stóð og hjá 11 sjúklingum sem fengu meðferð eftir markaðssetningu lyfsins, miðgildistími eftirfylgni var 12 ár hjá sjúklingum sem fengu meðferð í klínískum rannsóknum og 1,5 ár hjá sjúklingum sem fengu meðferð eftir markaðssetningu lyfsins.

Vegna fárra sjúklinga og smæðar hópa gefa aukaverkanirnar í töflunni hér fyrir neðan hugsanlega ekki rétta mynd af eðli og tíðni þessara aukaverkana. Alvarlegar aukaverkanir fela í sér brátt T-frumu hvítblæði og 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 MedDRA líffærakerfi og tíðni. Tíðniflokkar sem notaðir eru: mjög algengar ($\geq 1/10$), og 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
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind		Brátt T-frumu hvítblæði
Taugakerfi		Guillain-Barré heilkenni
Æðar	Háprýstingur ^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 lifrarensímaa, jákvæð próf fyrir kjarnamótefnum (ANA- títtri), jákvæð próf fyrir sléttvöðvamótefnum	ANCA jákvæð (anti- neutrophilic cytoplasmic antibody positive)

^aAukaverkanir sem hugsanlega tengjast undirbúningsmeðferð með busulfani

Lýsing á völdum aukaverkunum

T-eitilfrumuhvítblæði af völdum æxlismyndunar við notkun (e. insertional oncogenesis)

Af 33 sjúklingum með ADA-SCID sem fengu meðferð með Strimvelis hefur verið greint frá einu tilviki T-eitilfrumuhvítblæðis hjá einu barni (tíðni: 3%). Þetta tilvik átti sér stað 4,7 árum eftir meðferð með Strimvelis. Við RIS-greiningu (e. retroviral insertion site) greindist stakt ríkjandi klón sem var staðsett um það bil 40 kb (kílóbösum) ofanvert við LMO2-genið, sem er þekkt æxlisgen, með hlutmergdina $\geq 98\%$.

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-títri). 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 Ofskömmtnun

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf, önnur ónæmisörvandi lyf, ATC-flokkur: L03AX.

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 eitelfrumum í útæðablóði 181,2 (á bilinu 42,1-1678,2) nmól/klst./mg prótein, miðað við upphafsmiðgildi sem var (á bilinu) 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 lykilrannsóknum 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 0,9 x 10⁶ – 18,2 x 10⁶ 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 stofnfrumuígræðslu 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-afískum uppruna), 11% Ameríkanar af afískum uppruna /Afíkumenn 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 voru gildi deoxýadenósín núkleótíðs í rauðum blóðkornum úr bláæðablóði (RBC dAXP) eftir upphafsgildi undir meinafræðilegum gildum (>100 nmól/ml).

Tafla 1. Niðurstöður eftir 3 ár hjá meðferðarþýði 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 1,01 (0,68-1,46)	12 0,38 ^c (0,21-0,65)
T-eitilfrumur (x10 ⁶ /l) n miðgildi (á bilinu)	11 88,0 (19-2.718)	11 828,0 (309-2.458)
% sjúklinga með RBC dAXP úr bláæðablóði <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 stofnfrumuígæðslu eru meðtaldar

^a Byggt á öllu tímabilinu fyrir meðferð vegna alvarlegra sýkinga (afturvirkir) 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 efnaskiptaafreunum, 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 tímavæðingartíð 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 inngrips hjá sjúklingum í lykilrannsókninni (skilgreint sem lifun án þess að þörf væru á langtíma (≥ 3 mánaða) endurtekinni meðferð með PEG-ADA eða stofnigræðslu) 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 inngrips“ í samþættu greiningunni. Þrír sjúklingar fengu langtíma PEG-ADA (lengur en 3 mánuði samfelld) þar af fengu tveir stofnfrumuigræðslu frá systkini í kjölfarið og einn hélt áfram á langtíma PEG-ADA meðferð. Annar sjúklingur þurfti tímabundna PEG-ADA gjöf vegna tilkomu sjálfsnæmis (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 meðferðarþýði 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	17	16	15	15	15	15
Fjöldi alvarlegra sýkinga	40	11	18	18	20	20	21	21	21
Tíðni alvarlegra sýkinga á einstaklingsár	1,08	0,73	0,56	0,35	0,30	0,24	0,22	0,19	0,17

- *Upplýsingar frá einum sjúklingi úr forkönnun 1 sem ekki var fylgt eftir fyrr en á 13. ári eftir genameðferð eru ekki talðar 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 rýrnun 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 Geymslupól

24 klukkustundir

Þegar það hefur verið fjarlægð úr kæli, hámark 90 mínútur (15 °C- 25 °C).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymist í kæli ástand (2 °C-8 °C) þar til sjúklingurinn er tilbúinn í meðferð

Ekki geyma í kæli (2 °C-8 °C) eftir að hafa borið við stofuhita (15 °C- 25 °C).

6.5 Gerð íláts og innihald

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

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera þegar lyfið er meðhöndlað eða gefið

Heilbrigðisstarfsmenn sem handleika Strimvelis skulu beita viðeigandi varúðarráðstöfunum (nota hanska, hlífðarfatnað og augnhlífir) til að koma í veg fyrir hugsanlegt sjúkdómasmit.

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 innrennslisli verður að staðfesta að auðkenni sjúklings samsvari nauðsynlegum einkvæmum upplýsingum um sjúkling á Strimvelis innrennslispokanum og/eða ílátinu.

Eftir að hafa verið tekinn varlega úr málmhylkinu skaltu hita upp við stofuhita (15 °C-25 °C) innrennslispokann í lokuðum umbúðapokanum undir laminar flow hood í að minnsta kosti 7 mínútur. Hristið innrennslispokann rólega til að leysa upp frumukekki, gefið með blóðgjafarsetti með síu til að fjarlægja frumukekki sem kunna að vera eftir.

Varúðarráðstafanir varðandi förgun lyfsins

Fylgja skal staðbundnum leiðbeiningum um meðferð efnis sem fengið er úr mönnum fyrir lyfjaleifar eða úrgang. Allt efni sem hefur komist í snertingu við Strimvelis (fastur og fljótandi úrgangur) skal

meðhöndla og farga sem smitandi úrgangi samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum um meðferð efnis sem fengið er úr mönnum.

Útsetning fyrir slysi

Forðast verður útsetningu fyrir Strimvelis fyrir slysi. Fylgja skal staðbundnum leiðbeiningum um meðferð efnis sem fengið er úr mönnum ef um útsetningu fyrir slysi verður að ræða. Þessar leiðbeiningar geta meðal annars falist í því að þvo húð sem hefur mengast og fjarlægja mengaðan fatnað. Vinnusvæði og efni sem gætu hafa komist í snertingu við Strimvelis verður að afmenga með viðeigandi sótthreinsiefni.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Ítalía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1097/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. maí 2016
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 30. Apríl 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://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.
3 Via Antonio Meucci
20091
Bresso
Ítalía

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AGC Biologics S.p.A.
3 Via Antonio Meucci
20091
Bresso
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.

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 lágmörkun 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 inngrips, 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 inngrips 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 ofnæmisbjúgs, bráðafnæmisviðbragða, 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 inngrips.	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 2. ársfjórðungi 2046.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
YTRA ÍLÁT

1. HEITI LYFS

Strimvelis 1-10 x 10⁶ 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 x 10⁶ 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.}

Geymsluþol þegar það hefur verið fjarlægt úr kæli: 90 mínútur við stofuhita (15 °C-25 °C)

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið í kældu ástandi (2 °C-8 °C)

Geymið innrennslispokann í málmhylkinu þar til hann er tilbúinn til lyfjagjafar. Einu sinni borið við stofuhita (15 °C-25 °C) ekki kæla aftur (2 °C-8 °C).

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

Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar frumur úr mönnum.

Fylgja skal staðbundnum leiðbeiningum um meðferð efnis sem fengið er úr mönnum fyrir lyfjaleifar eða úrgang.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Ítalía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1097/001

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot
Auðkenni sjúklings:
Auðkenni gjafa (DIN):

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 x 10⁶ 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
Poki nr.:
Auðkenni sjúklings:
Auðkenni gjafa (DIN):

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

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

6. ANNAÐ

Einungis til samgena notkunar.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling eða umönnunaraðila

Strimvelis 1-10 x 10⁶ frumur/ml innrennslislyf, ördreifla

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 hjá barninu. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en barnið þitt byrjar að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar varðandi barnið þitt.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir hjá barninu. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Læknir barnsins afhendir þér öryggiskort fyrir sjúkling sem inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar varðandi meðferð barnsins með Strimvelis. Þú skalt lesa það vandlega og fylgja leiðbeiningunum.
- Berðu öryggiskort fyrir sjúkling ávallt á þér og sýndu læknum eða hjúkrunarfræðingnum öryggiskortið við hverja heimsókn barnsins eða ef barnið ferð á sjúkrahús.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Strimvelis og við hverju það er notað
2. Áður en barnið þitt byrjar að nota Strimvelis
3. Hvernig nota á 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**. Lyfið er gert sérstaklega fyrir hvern sjúkling.

Strimvelis er notað hjá börnum við alvarlegum sjúkdómi sem kallaður er **ADA-SCID** (*adenosine deaminase-severe combined immune deficiency*). Lyfið er notað þegar barnið getur ekki fengið beinmerg frá gjafa innan fjölskyldunnar vegna þess að hann passar ekki nægilega vel.

ADA-SCID sjúkdómurinn er af völdum þess að gen í blóðfrumum sem tilheyrja ónæmiskerfi barnsins virkar ekki sem skyldi. Þess vegna framleiða frumurnar ekki nægilega mikið af ensími sem kallast adenosín deamínasi (ADA) og ónæmiskerfi barnsins starfar ekki nægilega vel til að verja líkamann gegn sýkingum.

Til að búa til Strimvelis er stofnfrumum úr beinmerg barnsins þíns breytt á rannsóknarstofu þannig að sett er inn gen sem framleiðir ADA. Þegar barninu þínu eru gefnar aftur þessar breyttu stofnfrumur geta þær skipt sér á þann veg að þær framleiða mismunandi blóðfrumur, þar á meðal frumur sem gegna hlutverki í ónæmiskerfi barnsins þíns.

2. Áður en byrjað er að nota Strimvelis

Strimvelis hentar ekki öllum

Ekki má gefa Strimvelis ef barnið:

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Geyma verður upplýsingar um lyf sem eru að stofni til úr frumum, eins og Strimvelis, á sjúkrahúsinu í 30 ár. Eftirfarandi upplýsingar um barnið þitt verða geymdar: nafn barnsins þíns og lotunúmer Strimvelis sem barnið þitt fékk.

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

Þegar nýtt gen er sett inn í erfðaeftirbúnað getur það valdið blóðkrabbameini. Tilvik um blóðkrabbamein sem kallast hvítblæði hefur komið upp hjá einum sjúklingi nokkrum árum eftir meðferð með Strimvelis. Því er mikilvægt að fylgjast með einkennum um hvítblæði hjá barninu þínu. Þessi einkenni eru meðal annars hiti, mæði, fölvi, nætursviti, þreyta, bólgnir eitlar, tíðar sýkingar, blæðingartilhneiging og/eða marblettir af litlu tilefni, eða örlitlir rauðir eða fjólubláir blettir undir húðinni. Ef barnið þitt fær einhver af þessum einkennum skaltu samstundis hafa samband við lækinn.

Fyrir meðferð með Strimvelis fær barnið þitt önnur lyf (nánari upplýsingar um þessi lyf, þar á meðal hugsanlegar aukaverkanir, eru í köflum 3 og 4).

Ef barnið þitt hefur áður greinst jákvætt fyrir lifrabólgu C getur það þó enn fengið meðferð við ákveðnar aðstæður. Læknirinn mun ræða þetta við þig ef þörf krefur.

Miðlægur bláæðaleggur er grönn og sveigjanleg slanga sem læknirinn setur í stóra bláæð í þeim tilgangi að fá gott aðgengi að æðakerfi barnsins. Hættur sem fylgja miðlægum bláæðaleggjum eru sýkingar og myndun blóðtappa. Læknirinn og hjúkrunarfræðingarnir fylgjast með öllum vísbendingum um fylgikvilla hjá barninu þínu af völdum miðlægs bláæðaleggs.

Komið hafa upp tilvik þar sem meðferð með Strimvelis hefur ekki borið árangur. Þessum sjúklingum var boðið upp á aðra meðferðarvalkost.

Smávægileg hætta er á sýkingu af völdum meðferðarinnar. Læknar og hjúkrunarfræðingar barnsins þíns fylgjast með merkjum um sýkingu allan tímann sem innrennslið er gefið og veita meðferð eftir þörfum.

Sumir sjúklingar geta fengið sjálfsofnæmissjúkdóma, þ.e. að líkaminn framkallar ofnæmisviðbrögð við eigin frumum eða vefjum (sjá kafla 4). Læknir barnsins þíns mun ræða þetta við þig ef þörf krefur.

Eftir meðferð með Strimvelis má barnið þitt aldrei gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur á neinum tímapunkti í framtíðinni. Það er vegna þess að Strimvelis er lyf til genamedferðar.

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, ástæður þess geta m.a. verið:

- vandkvæði voru til staðar við að sækja frumurnar sem notaðar eru til að búa lyfið til í beinmerg barnsins
- nægjanlegt magn af réttri frumutegund var ekki tiltækt í vefnum sem tekinn var úr líkama barnsins til þess að búa lyfið til
- lyfið uppfyllir ekki allar gæðakröfur
- töf varð á að lyfið hafi náð á sjúkrahúsið þar sem barnið er að fá meðferð.

Áður en barnið þitt fær Strimvelis fær það krabbameinslyfjameðferð í því skyni að eyðileggja beinmergin sem fyrir er. Ef ekki er unnt að gefa Strimvelis þegar krabbameinslyfjameðferðinni er lokið eða líkami barnsins hafnar breyttu stofnfrumunum gefur læknirinn barninu uppbótarstofnfrumur

með því að nota varafrumurnar sem var safnað og geymdar áður en 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 barnið þitt fær barnið meðferð eins og við á.

Notkun annarra lyfja samhliða Strimvelis

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Barnið þitt má ekki fá bóluefni sem kallast lifandi bóluefni á eftirfarandi tímabili: Frá því 6 vikum áður en barnið fær undirbúningslyf til undirbúnings meðferðar með Strimvelis þangað til ónæmiskerfið hefur jafnað sig alveg eftir meðferðina.

Strimvelis inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 42 til 137 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum skammti. Þetta jafngildir 2 til 7% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig Strimvelis er gefið

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

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

Tveimur sýnum er safnað

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

- **varasýni**, tekið minnst 3 vikum fyrir meðferð með Strimvelis. Það verður geymt og gefið sem uppbótarfrumur ef ekki er hægt að gefa Strimvelis eða ef það verkar ekki sem skyldi (sjá *Þegar ekki er hægt að ljúka meðferð með Strimvelis* í kafla 2)
- **meðferðarsýni**, tekið 4 til 5 dögum fyrir meðferð með Strimvelis. 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 er tekið	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 4 sinnum á dag í 2 daga (alls 8 skammtar)	til þess að undirbúa beinmerginna fyrir meðferð með Strimvelis og fjarlægja fyrirbyggjandi stofnfrumur
Um 15 til 30 mínútum fyrir meðferð	Hugsanlega er andhistamín gefið	til þess að minnka líkur á að þú fái viðbrögð við innrennslinu

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.

Aukaverkanirnar sem tengjast Strimvelis eru af völdum ofvirkni ónæmiskerfisins sem ræðst á vefi líkamans. Sumar aukaverkanir geta einnig tengst busulfan-lyfinu sem notað er til að undirbúa beinmerg barnsins þíns fyrir meðferðina; þessar aukaverkanir eru merktar með stjörnu (*) í listanum hér fyrir neðan.

Mjög algengar: 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 (sem gefur til kynna að lifrin er undir álagi)*
- niðurstöður blóðprófa eru jákvæðar fyrir *kjarnamótefnum* og *sléttvöðva mótefnum* (sem getur hugsanlega gefið til kynna sjálfsofnæmi)

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.

- rauðir eða fjólubláir blettir á húð, blæðing undir húð (*sjálfsnæmisblóðflagnafæð*)
- bólga í skjaldkirtli (*sjálfsnæmisskjaldkirtilsbólga*)
- máttleysi og verkir í höndum og fótum vegna taugaskemmda (*Guillain-Barré heilkenni*)
- bólga í lifur (*sjálfsnæmislifrabólga*)
- fækkun rauðra blóðkorna (*sjálfsnæmisrauðalosblóðleysi, sjálfsnæmisvanmyndunarblóðleysi*)
- niðurstöður blóðprófa jákvæðar fyrir *ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody)* (sem getur valdið bólgumyndum í æðum af völdum sjálfsofnæmis og hugsanlega aukinni tíðni sýkinga)
- tegund blóðkrabbameins sem nefnist hvítblæði

Ef spurningar vakna um einkenni eða aukaverkanir eða ef einhver einkenni valda áhyggjum skal ræða við lækni eða hjúkrunarfræðing barnsins.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn 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

Eftirfarandi upplýsingar eru aðeins ætlaðar læknum.

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 innrennslispokanum.

Geymist í kæli ástandi (2-8 °C) í allt að 24 klst.

Geymið innrennslispokann í málmhylkinu þar til hann er tilbúinn til lyfjagjafar. Þegar það hefur verið fjarlægt úr kæli, geyma við stofuhita (15 °C-25 °C) í allt að 90 mínútur og ekki aftur í kæli.

Lyfið inniheldur genabreyttar frumur úr mönnum. Farga verður ónotuðum lyfjum eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað um meðferð efnis sem fengið er úr mönnum. 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 $1-10 \times 10^6$ CD34⁺ frumur/ml.
- Annað innihaldsefni er natríumklóríð (sjá kafla 2, „*Strimvelis inniheldur natríum*“).

Lýsing á útliti Strimvelis og pakkingastærðir

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

Markaðsleyfishafi

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Ítalía

Framleiðandi

AGC Biologics S.p.A.
3 Via Antonio Meucci
20091
Bresso
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 <https://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:

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera þegar lyfið er meðhöndlað eða gefið

Heilbrigðisstarfsmenn sem handleika Strimvelis skulu beita viðeigandi varúðarráðstöfunum (nota hanska, hlífðarfatnað og augnhlífir) til að koma í veg fyrir hugsanlegt sjúkdómasmit.

Strimvelis er flutt beint á sjúkrahúsið þar sem innrennslið er gefið. Innrennslispokinn/-pokarnir er(u) í lokuðu íláti. Pokarnir verða að vera í íláti fram að notkun.

Strimvelis er eingöngu ætlað til samgena notkunar. Áður en lyfið er gefið verður að staðfesta að auðkenni sjúklings samsvari nauðsynlegum einkvæmum upplýsingum um sjúkling á innrennslispokanum og/eða íláti.

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

Varúðarráðstafanir við förgun lyfsins

Fylgja skal staðbundnum leiðbeiningum um meðferð efnis sem fengið er úr mönnum fyrir lyfjaleifar eða úrgang. Allt efni sem hefur komist í snertingu við Strimvelis (fastur og fljótandi úrgangur) skal meðhöndla og farga sem smitandi úrgangi samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum um meðferð efnis sem fengið er úr mönnum.

Útsetning fyrir slysni

Forðast verður útsetningu fyrir Strimvelis fyrir slysni. Fylgja skal staðbundnum leiðbeiningum um meðferð efnis sem fengið er úr mönnum ef um útsetningu fyrir slysni verður að ræða. Þessar leiðbeiningar geta meðal annars falist í því að þvo húð sem hefur mengast og fjarlægja mengaðan fatnað. Vinnusvæði og efni sem gætu hafa komist í snertingu við Strimvelis verður að afmenga með viðeigandi sótthreinsiefni.