

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

En autolog CD34⁺-berikad cellfraktion som innehåller CD34⁺-celler transducerade med en retroviral vektor som kodar för den humana ADA cDNA-sekvensen från humana hematopoetiska stam-/progenitorceller (CD34⁺-celler).

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Läkemedlet är förpackat i en eller flera infusionspåsar. Varje patientspecifik infusionspåse med Strimvelis innehåller en autolog CD34⁺-berikad cellfraktion som innehåller CD34⁺-celler transducerade med en retroviral vektor som kodar för den humana adenosin deaminas (ADA) cDNA-sekvensen.

Märkningen för varje tillverkningsats innehåller uppgift om mängden CD34⁺-celler/kg och totalt antal celler i produkten. Koncentrationen är 1-10 x 10⁶ CD34⁺-celler/ml.

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 0,15 mmol natrium per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, dispersion.

En grumlig till klar, färglös till rosa celldispersion.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Strimvelis är avsett för behandling av patienter med svår kombinerad immunbrist på grund av adenosindeaminasbrist (ADA-SCID) där tillgång till lämplig, besläktad stamcellsdonator med matchande humana leukocyt-antigener (HLA) saknas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Strimvelis måste administreras på ett specialiserat transplantationscentrum av läkare med tidigare erfarenhet av behandling och vård av patienter med ADA-SCID och användning av autologa CD34⁺-produkter för genterapi *ex vivo*. Det ska endast administreras efter samråd med patienten och/eller familjen. Patienten förväntas skrivas in i ett behandlingsregister och kommer att följas upp långsiktigt.

Strimvelis är endast avsett för autolog användning (se avsnitt 4.4)

En stamcellsreserv med CD34⁺-celler innehållande minst 1×10^6 CD34⁺-celler per kg är nödvändig. Denna ska skördas från patienten minst 3 veckor före behandling med Strimvelis. Reserven av stamceller skördas för att användas som nödbehandling vid problem med tillverkningen av produkten, transplantatsvikt eller långvarig benmärgsaplasi efter behandling.

Patienten måste kunna lämna tillräckligt med CD34⁺-celler för att det ska gå att utvinna det minimum om 4×10^6 renade CD34⁺-celler/kg som behövs för att tillverka Strimvelis.

Före infusionen måste patientens identitet kontrolleras mot de nödvändiga identifierbara personuppgifterna på läkemedlets infusionspåse/infusionspåsar och/eller behållare (se avsnitt 4.4 och 6.6).

Konditionering före behandling

Det rekommenderas att 0,5 mg/kg intravenöst busulfan administreras var 6:e timme under två på varandra följande dagar med början tre dagar före administrering av Strimvelis. Den totala busulfandosen är 4 mg/kg, uppdelad på 8 doser om vardera 0,5 mg/kg. Plasmahalterna av busulfan ska mätas varje dag efter den första dosen genom seriell blodprovstagning med en lämplig metod. Om AUC för busulfan överstiger 4 000 nanogram/ml*h ($974 \mu\text{mol/l} \cdot \text{minut}$), ska lämplig sänkning av dosen göras på basis av AUC.

Premedicinering

Det rekommenderas att ett intravenöst antihistamin administreras 15-30 minuter före infusionen av Strimvelis.

Dosering

Rekommenderat dosintervall för Strimvelis är mellan 2 och 20×10^6 CD34⁺-celler/kg.

Om produkten innehåller mindre än 2×10^6 CD34⁺-celler/kg ska behandlande läkare besluta om administreringen ska fortsätta, på basis av en individuell nytta-riskbedömning. Behandlingssvikt har observerats hos en patient i de kliniska studierna med $< 2 \times 10^6$ CD34⁺-celler/kg.

Strimvelis ska endast administreras en gång.

Särskilda populationer

Äldre

Läkemedlet är inte avsett att användas till patienter > 65 år och har inte studerats i denna åldersgrupp.

Nedsatt njurfunktion

Detta läkemedel har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Ingen dosjustering förväntas vara nödvändig.

Nedsatt leverfunktion

Detta läkemedel har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering förväntas vara nödvändig.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Strimvelis hos barn under 6 månader eller över 6 år och 7 månader gamla har inte fastställts (se avsnitt 4.4). Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Strimvelis är endast avsett för intravenös infusion.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Hälso- och sjukvårdspersonal ska vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (skyddshandskar och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar vid hantering av produkten. Anvisningar för beredning, oavsiktlig exponering och kassering av Strimvelis finns i avsnitt 6.6.

Ett transfusionsaggregat med filter ska användas. Endast filter avsedda för transfusionsaggregat ska användas för att förhindra att celler oavsiktligt avlägsnas från produkten.

Infusionshastigheten ska inte överstiga 5 ml/kg/timme. Administreringstiden är cirka 20 minuter (se avsnitt 6.6). Efter administrering ska en 50 ml spruta fylld med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %), injektionsvätska, lösning användas för att spola igenom påsen.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktuell eller tidigare leukemi eller myelodysplasi.

Positivt test för humant immunbristvirus (hiv) eller förekomst av något annat överförbart smittämne som är upptaget i det gällande EU-direktivet om mänskliga vävnader och celler inför benmärgsskörd.

Tidigare genomgången genterapi.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

Regler för spårbarhet av läkemedel som används för cellbaserad avancerad terapi ska tillämpas. För att underlätta spårbarheten ska läkemedlets namn, tillverkningsbeteckning och namnet på den behandlade patienten förvaras under 30 år.

Autolog användning

Strimvelis är endast avsett för autolog användning och ska aldrig ges till någon annan patient än den ursprungliga donatorn av CD34⁺-celler.

Risk för insertionsonkogenes

Ett fall av lymfatisk T-cellsleukemi har rapporterats hos ett barn med ADA-SCID 4,7 år efter behandling med Strimvelis (se avsnitt 4.8).

Det rekommenderas att patienterna följs upp under långt tid med minst ett besök årligen under de första elva åren och därefter ett besök vid 13 respektive 15 år efter behandling med Strimvelis, för kontroll av fullständig blodstatus med differentialräkning, biokemiska parametrar och tyreostimulerande hormon.

Allmänt

Strimvelis långtidseffekt och svarsduration vid ADA-SCID har inte utvärderats systematiskt längre än åtta år efter behandling (se avsnitt 5.1).

Det kan hända att icke-immunologiska manifestationer av ADA-SCID inte svarar på Strimvelis.

Fall av hudpapillom, abnorm serumproteinelektrofores och ett fall vardera av lipofibrom, knöl i lungan och minskad V β -repertoar hos T-celler har rapporterats. Inga bevis för ett orsakssamband med produkten har fastställts.

I vissa fall kan patienten inte få Strimvelis på grund av tillverkningsproblem. Efter ett sådant besked kan behandlande läkare behöva ändra behandlingsprogrammet för patienten (dvs. avsluta busulfankonditioneringen och/eller administrera stamcellsreserven, om lämpligt).

Varningar och försiktighet för de myeloablativa konditioneringsläkemedlen måste beaktas.

Immunrekonstituering

Under de kliniska studierna förbättrades antalet T-lymfocyter (CD3⁺) och NK-celler (CD56⁺) efter behandling. Tre år efter genterapin låg medianvärdena under normalintervallet. Fortsatt uppföljning rekommenderas.

Komplikationer med central venkateter (CVK) inklusive infektioner och trombos

Biverkningar relaterade till användning av central venkateter (CVK) har rapporterats (t.ex. allvarliga CVK-infektioner och trombos i anordningen). Patienterna ska övervakas noga för potentiella kateterrelaterade händelser.

Överkänslighet och infusionsrelaterade reaktioner

Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med överkänslighet mot aminoglykosider eller bovin serumalbumin.

Uteblivet mäganslag

Det har förekommit fall där behandlingen har misslyckats. Några patienter har varit tvungna att återuppta långtidsbehandling med enzymsättning och/eller genomgå stamcellstransplantation (se avsnitt 5.1).

Patienter ska övervakas noga för förekomst av allvarliga och opportunistiska infektioner, immunrekonstitutionsparametrar och för behov av ersättningsbehandling med intravenöst immunoglobulin (IVIG). Vid dåligt behandlingssvar rekommenderas insättning av andra ADA-SCID behandlingar under övervakning av läkare.

Överföring av smittämne

Det finns en liten risk för överföring av smittämnen. Hälso- och sjukvårdspersonal som administrerar Strimvelis ska övervaka patienter avseende tecken och symtom på infektion och vid behov behandla på lämpligt sätt.

Autoimmunitet och immunogenicitet

Patienter med ADA-SCID kan utveckla autoimmunitet. I kliniska studier hade 67 % (12 av 18) av behandlade patienter antingen autoimmuna antikroppar eller andra manifestationer (t.ex. autoimmun trombocytopeni, autoimmun aplastisk anemi, autoimmun hepatit och Guillain-Barrés syndrom) (se avsnitt 4.8). Regelbunden övervakning med avseende på klinisk autoimmunitet rekommenderas. Ingen immunogenicitetstestning har utförts med Strimvelis.

Behandling av patienter yngre än 6 månader och äldre än 6 år och 7 månader

Behandlingen ska användas med försiktighet hos patienter som är yngre än 6 månader eller äldre än 6 år och 7 månader eftersom det inte finns några data från kliniska studier i dessa åldersintervall. Det är vanligen svårare för äldre patienter att donera stora mängder CD34⁺-celler, vilket kan innebära att äldre patienter inte kan behandlas. Dessutom har kvarvarande tymusfunktion, som kan bli nedsatt hos äldre barn, troligen betydelse för framgångsrik bildning av T-celler efter behandling. Användning av detta läkemedel till patienter som är äldre än de som tidigare studerats ska övervägas noga, och endast komma ifråga när alla andra rimliga behandlingsalternativ har uttömts.

Serologisk testning

Samtliga patienter ska testas avseende HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV och mykoplasma före benmärgsaspiration för att säkerställa att det cellulära källmaterialet accepteras för framställning av Strimvelis.

Patienter som tidigare har testat positivt för hepatit C kan behandlas med Strimvelis förutsatt att de uppvisar avsaknad av pågående infektion med ett nukleinsyraproov med kvantifieringsgräns på ≤15 internationella enheter/ml. Negativa provresultat krävs vid minst 3 sekventiella tillfällen under en minst 4 veckor lång period efter avslutad behandling för hepatit C, med den sista provtagningen utförd inte mer än 3 dagar innan cellskörden.

Donation av blod, organ, vävnader och celler

Patienter behandlade med Strimvelis ska inte vid något tillfälle i framtiden donera blod, organ, vävnader eller celler för transplantation. Denna information lämnas på patientvarningskortet.

Efter administrering av Strimvelis

Resultaten av den andra fasen av kvalitetskontrollen blir tillgängliga först efter att produkten har infunderats. Om kliniskt relevanta kvalitetsproblem identifieras efter att läkemedlet har infunderats, t.ex. resultat som ligger utanför specifikationen, kommer behandlande läkare att underrättas om detta. Läkaren ska övervaka och/eller behandla patienten på lämpligt sätt.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 42 till 137 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per dos. Detta motsvarar 2 till 7 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Strimvelis förväntas inte interagera med hepatiska cytokrom P450-enzymmer eller läkemedelstransportörer.

Levande vacciner

Säkerheten vid immunisering med levande virusvacciner efter behandling med Strimvelis har inte studerats. Vaccinering med levande virusvacciner avråds under de 6 veckorna som föregår början av den icke-myeloablative konditioneringen, och fram till hematologisk återhämtning efter behandling med Strimvelis.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Strimvelis är inte avsett för användning hos vuxna. Det finns därför inga humandata från användning under graviditet eller amning och inga djurreproduktionsstudier.

Vad gäller fertilitet hänvisas till produktresumén för konditioneringsläkemedlet. Det bör noteras att den behandlande läkaren ska informera patientens föräldrar/vårdgivare om möjligheten att kryoförvara spermatogoniala stamceller eller äggstocksvävnad.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Strimvelis har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för Strimvelis utvärderades hos 33 försökspersoner, dvs. 22 patienter som behandlades i det kliniska utvecklingsprogrammet och 11 patienter som behandlades i den kommersiella uppsättningen. Medianuppföljningen var 12 år för patienter som behandlats i kliniska studier och 1,5 år för patienter som behandlats i den kommersiella uppsättningen.

Med tanke på den lilla patientpopulationen och kohorternas storlek är det möjligt att biverkningarna i tabellen nedan inte ger någon fullständig bild av typen och frekvensen av dessa händelser. Allvarliga biverkningar inkluderar akut leukemi av T-cellstyp och autoimmunitet (t.ex. autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun aplastisk anemi, autoimmun hepatit, autoimmun trombocytopeni och Guillain-Barrés syndrom). Den vanligaste rapporterade biverkningen var pyrexia.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna redovisas nedan i enlighet med MedDRA:s system för organklassificering och efter frekvens. Frekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$) och vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga
Blodet och lymfsystemet	Anemi ^a , neutropeni ^a	Autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun aplastisk anemi, autoimmun trombocytopeni
Endokrina systemet	Hypotyreoidism	Autoimmun tyreodit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade		Akut leukemi av T-cellstyp
Centrala och perifera nervsystemet		Guillain-Barrés syndrom
Blodkärl	Hypertoni ^a	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Astma, allergisk rinit	
Lever och gallvägar		Autoimmun hepatit
Hud och subkutan vävnad	Atopisk dermatit, eksem	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia	
Undersökningar	Förhöjda leverenzym ^a , positivt svar för antinukleära antikroppar (ANA), positivt svar för glattmuskelantikroppar	Positivt svar för antineutrofila cytoplasmaantikroppar

^aBiverkningar som anses vara potentiellt relaterade till busulfankonditionering.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Lymfatisk leukemi av T-cellstyp orsakad av insertionsonkogenes

Av de 33 patienter med ADA-SCID som behandlats med Strimvelis har ett fall av akut lymfatisk leukemi av T-cellstyp rapporterats hos ett barn (frekvens: 3 %). Denna händelse inträffade 4,7 år efter behandlingen med Strimvelis. Retroviral insättningsplatsanalys (ISA) identifierade en enda dominant klon lokaliserad ungefär 40 kilobaspar (kb) uppströms om LMO2-genen, en känd onkogen, med en mängd på ≥ 98 %.

Immunrekonstitution

Samtliga identifierade biverkningar i tabellen (bortsett från de som är potentiellt relaterade till busulfan) anses vara relaterade till immunrekonstitution, med tanke på deras art och tidsmässiga samband. Dessa autoimmuna biverkningar rapporterades för försökspersoner efter genterapi. Merparten rapporterades under uppföljningsperioden på 3 månader till 3 år och avklingade, med undantag av hypotyreoidism och positiva ANA-tester. Även de allergirelaterade biverkningarna i tabellen rapporterades företrädesvis under uppföljningsperioden på 3 månader till 3 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga data från kliniska studier avseende överdosering av Strimvelis finns tillgängliga.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunstimulerande medel, övriga immunstimulerande medel, ATC-kod: L03AX

Verkningsmekanism

Efter infusion planterats CD34⁺-celler i benmärgen där de repopulerar det hematopoetiska systemet med en andel celler som uttrycker farmakologiskt aktiva nivåer av ADA-enzymet.

När CD34⁺-cellerna har planterats framgångsrikt i benmärgen förväntas produktens effekter vara livslånga.

Farmakodynamisk effekt

Medianvärdet för procentandelen genetiskt modifierade celler i perifert blod 1 och 3 år efter behandling, för patienterna som ingick i den pivotala studien, var 28 % (intervall 6-92 %) respektive 30 % (intervall 8-101 %) för CD19⁺-celler, och 73 % (intervall 20-100 %) respektive 67 % (intervall 39-82 %) för CD3⁺-celler. Medianprocenten av genetiskt modifierade celler i perifert blod vid år 8 för patienterna som ingick i den långsiktiga uppföljningen var 97 % (intervall 1 %-101 %) CD19⁺- och 101 % (intervall 1 %-101 %) av CD3⁺-celler.

Förekomst av transgenen leder till ökat uttryck av ADA. Ett år efter behandling var medianvärdet för ADA-aktivitet (adenosindeaminase i mononukleära celler) i lymfocyter i perifert blod 181,2 (intervall 42,1-1 678,2) nmol/h/mg protein, jämfört med ett medianvärde vid baslinjen på 80,6 (intervall 30,5-92,3) nmol/h/mg protein. ADA-aktiviteten förblev förhöjd under hela uppföljningsperioden på 8 år.

Klinisk effekt och säkerhet

Sammanlagt 18 patienter med ADA-SCID behandlades med Strimvelis i en öppen, pivotal studie (AD1115611, N=12), två tidigare öppna pilotstudier (AD1117054/AD1117056, N=3) och ett "compassionate use" program (AD1117064, N=3). Studierna utvärderade användningen av Strimvelis med ett dosintervall på 0,9 x 10⁶ – 18,2 x 10⁶ CD34⁺-celler/kg. Alla patienter fick busulfankonditionering före genterapin, de flesta erhöll en total dos på 4 mg/kg intravenöst under 2 dagar i rad före infusion av CD34⁺-celler. Fyra försökspersoner hade tidigare genomgått en misslyckad stamcellstransplantation från en haploididentisk donator, och 15 av 18 försökspersoner hade tidigare fått behandling med enzymsättning i form av polyetylenglykolmodifierat bovin adenosindeaminas (PEG-ADA). För patienter som tidigare fått PEG-ADA sattes den behandlingen ut 10 till 22 dagar före behandling med Strimvelis. Medianåldern över hela programmet var 1,7 år (intervall 0,5-6,1) och 61 % var pojkar. 83 % var vita (56 % av kaukasiskt/europeiskt ursprung och 28 % av arabiskt/nordafrikanskt ursprung), 11 % var afroamerikaner/afrikaner och 6 % var asiater.

Patienter som behandlats i den pivotala studien

Effekten av Strimvelis utvärderades i en 3-årig öppen prospektiv studie på barn som saknade ett HLA-matchat syskon som stamcellsdonator och som antingen inte svarade adekvat på PEG-ADA, var intolerant mot PEG-ADA eller inte hade tillgång till PEG-ADA.

3-årsresultaten för patienter behandlade i den pivotala studien redovisas i tabell 1. Behandling med Strimvelis resulterade i en överlevnadsfrekvens på 100 % 3 år efter behandlingen, en minskning av frekvensen allvarliga infektioner, en ökning av T-lymfocyter (CD3⁺) och samtliga försökspersoner hade deoxiadenosinnukleotidnivåer i erytrocyter i venöst blod (RBC dAXP) under patologiska nivåer (på >100 nmol/ml).

Tabell 1. Resultat efter 3 år för ITT populationen i den pivotala studien*

Effektmått	Baslinje/före behandling ^a	År 3/ 3 år efter behandling ^b
Överlevnad n %	Ej relevant	12 100 %
Allvarliga infektioner n Frekvens av allvarliga infektioner per observerat personår	12 1,01 (0,68-1,46)	12 0,38 ^c (0,21-0,65)
T-lymfocyter (x10 ⁶ /l) n median (intervall)	11 88,0 (19-2 718)	11 828,0 (309-2 458)
% försökspersoner med venöst RBC dAXP <100 nmol/ml efter Strimvelis ^d) n %	Ej relevant ^e	11 100 %

* Inklusive data från en patient som samlats in efter intervention med PEG-ADA (≥3 månaders behandling) eller hematopoetisk stamcellstransplantation.

^a Baserat på hela perioden före behandling för svåra infektioner (insamlat retroaktivt) och data insamlade för T-lymfocyter vid baslinjesbesöket. Patient 10 hade inget baslinjevärde för T-lymfocyter.

^b Baserat på 3-årsperioden efter behandling för överlevnad och svåra infektioner och data insamlade vid 3-årsbesöket för T-lymfocyter och dAXP. Patient 8 utträdde från studien innan 3 års besöket och det fanns därför inga data för T-lymfocyter och dAXP.

^c Svåra infektioner är de som kräver eller förlänger sjukhusvistelse. Den 3 månader långa sjukhusvistelsen omedelbart efter genterapi uteslöts från beräkningen.

^d dAXP=dAMP+dADP+dATP. dAXP resultaten baseras på en svarsanalys av den procent av patienterna som efter genterapi mötte definitionen för adekvat metabolisk avgiftning därför är utgångsvärdet ej relevant.

^e Vid utgångsvärdet hade 9 av 11 patienter (82 %) dAXP < 100 nmol/ml. Alla dessa patienter hade tidigare intagit PEG-ADA.

T-cellsfunktion: Hos patienter som behandlades i den pivotala studien påvisades T-cellsproliferation som svar på stimulering med anti-CD3-antikroppar (median 62629 cpm, intervall 4 531-252173) och fytohemagglutinin (median 140642 cpm, intervall 11119-505607) 1 år efter genterapi, och dessa svar kvarstod till och med år 3. Resultatet att TREC (T cell receptor excirccon circles) i lymfocyter i perifert blod var högre år 1 än vid baslinjen (median 141 kopior/100 ng DNA, intervall 56-1542) och kvarstod 3 år efter behandling samt att alla försökspersoner hade uttryck av polyklonala Vβ-kedjor vid en eller flera tidpunkter efter genterapi stödjer ytterligare evidensen för utveckling av funktionella T-celler.

B-cellsfunktion: Samtliga 12 försökspersoner som behandlades i den pivotala studien fick IVIG vid tiden för screening, och 7 av dessa försökspersoner (58 %) avbröt användning av IVIG under 0-3 års uppföljning efter genterapi.

Långtidsuppföljning

En överlevnadsfrekvens på 100 % observerades i den pivotala studien med 12 försökspersoner (och även när de 18 försökspersonerna integrerades i analysen) med en medianuppföljning på cirka 12 år. Interventionsfri överlevnad i denna pivotala population (definierad som överlevnad utan behov av långvarig (≥3 månader) återintroduktion av PEG-ADA, eller stamcellstransplantation) var 92 % (11/12 försökspersoner) (82 % (14/17 försökspersoner) för den integrerade populationen). En försöksperson behandlad i en pilotstudie hade inte PEG-ADA återintroduktionsdata, och uteslöts därför från gruppen för interventionsfri överlevnaden i den integrerade populationen. Långtids PEG-ADA (som översteg 3 månaders kontinuerlig duration) användes av tre försökspersoner som kvarstod på kronisk PEG-ADA behandling; två av dessa genomgick så småningom transplantation med matchande stamceller från syskon, och en försöksperson kvarstod på kronisk PEG-ADA behandling. En annan försöksperson behövde övergående PEG-ADA administration beroende på en autoimmun reaktion (se avsnitt 4.4).

Hos de patienter som behandlades i den pivotala och långsiktiga uppföljningsstudien (LTFU) sjönk frekvensen av svåra infektioner under hela uppföljningsperioden (tabell 2).

Tabell 2 Kumulativ frekvens av svåra infektioner per personår av exponering (kombinerad pivotal och LTFU ITT-population)*

	Före behandling	Efter behandling							
Tidsperiod	Ej relevant	mån–1 år	Upp till 2 år	Upp till 3 år	Upp till 4 år	Upp till 5 år	Upp till 6 år	Upp till 7 år	Upp till 8 år
Antal försökspersoner	17	17	17	17	16	15	15	15	15
Antal svåra infektioner	40	11	18	18	20	20	21	21	21
Frekvens allvarliga infektioner per personår	1,08	0,73	0,56	0,35	0,30	0,24	0,22	0,19	0,17

*Data är exkluderat från en patient från Pilot 1-studien som inte följdes upp förrän år 13 efter genterapi

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Strimvelis är en autolog cellterapi. Konventionella studier av farmakokinetik, absorption, distribution, metabolism och eliminering är inte tillämpliga på den typ av läkemedel som Strimvelis utgör.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier av reproduktion och utveckling har inte utförts.

En 4-månaders biodistributionsstudie utfördes på mus. CD34⁺-celler från friskt humant navelsträngsblod, transducerade med den vektor som används för tillverkning av Strimvelis, administrerades intravenöst till busulfankonditionerade möss. Majoriteten av mössen uppvisade rekonstitution av det hematopoetiska systemet vid studiens slut. Låga nivåer av humana celler och vektorsekvenser påvisades också i icke blodbildande organ, vilket överensstämmer med förekomst av blod innehållande transducerade celler från människa. Inga biverkningar avseende överlevnad, hematologiska parametrar eller viktiga organs histopatologi påvisades, bortsett från viktminskning och atrofi i testiklar och ovarier, vilket överensstämmer med administrering av busulfan.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts, eftersom det inte finns någon adekvat djurmodell för att utvärdera Strimvelis tumörframkallande potential på grund av oförmågan att uppnå långvarig implantering av transducerade celler i möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

24 timmar

Efter den tagits ur kylskåp, högst 90 minuter (15°C-25°C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C) tills patienten är redo för behandling.

Förvara inte i kylskåp (2°C-8°C) efter att ha transporterats i rumstemperatur (15°C-25°C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 ml infusionspåsar av etylenvinylacetat (EVA) försedda med luerkoppling och förslutna med ett luerlås-lock, förpackade i en återanvändbar yttre behållare.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighetsåtgärder vid hantering eller administrering av läkemedlet

Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Strimvelis ska vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (skyddshandskar, skyddskläder och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.

Strimvelis transporteras direkt till den vårdinrättning där infusionen ska ges. Infusionspåsen/-påsarerna är förpackade i en försluten yttre behållare. Påsarerna måste förvaras i den yttre behållaren tills de ska användas.

Strimvelis är uteslutande avsett för autolog användning. Patientens identitet måste före infusion kontrolleras mot de nödvändiga identifierbara personuppgifterna på primärförpackningen och/eller den yttre behållaren.

Efter försiktigt avlägsnande från metallkassetten, värm upp infusionspåsen vid rumstemperatur (15°C-25°C) i dess förseglade omslagspåse i ett dragskåp med laminärt flöde i minst 7 minuter. Skaka infusionspåsen varsamt för att återdispergera eventuella hopklumpade celler, administrera med ett transfusionsaggregat med filter för att avlägsna kvarvarande hopklumpade celler.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas vid kassering av läkemedlet

Lokala riktlinjer ska följas för hantering av material med ursprung från människa avseende oanvänt läkemedel eller avfallsmaterial. Allt material som varit i kontakt med Strimvelis (fast och flytande avfall) ska hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av material med ursprung från människa.

Oavsiktlig exponering

All oavsiktlig exponering för Strimvelis måste undvikas. Lokala riktlinjer för hantering av material med ursprung från människa ska följas vid oavsiktlig exponering, som kan inkludera att tvätta förorenad hud och ta av förorenade kläder. Arbetsytor och material som eventuellt varit i kontakt med Strimvelis måste saneras med ett lämpligt desinfektionsmedel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1097/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 maj 2016

Datum för den senaste förnyelsen: 30 april 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG
OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna

riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan lansering av Strimvelis, måste innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) i varje medlemsstat komma överens om innehåll och format på utbildningsmaterialet för föräldrar/vårdare och vårdpersonal, detaljer i receptbegränsning och kontrollerad tillgång/formulär för produktmedgivande, inkluderande kommunikationskanal, distributionssätt och alla andra aspekter av programmet med den nationella läkemedelsmyndigheten.

Strimvelis kommer att administreras vid ett specialist transplantationscentrum, och av läkare med tidigare erfarenhet av behandling och hantering av patienter med ADA-SCID och användandet av autologa CD34⁺ *ex vivo* genterapi produkter. Ett ifyllt formulär för produktmedgivande krävs innan behandling påbörjas.

Utbildningsmaterial bör adressera följande säkerhetsfrågor/huvudelement: autoimmunitet, misslyckat svar på genterapi och malignitet på grund av insertionsonkogenes (t.ex. leukemi, myelodysplasi).

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärd:

Beskrivning	Förfallodatum
Icke-interventions PASS (säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts): För att undersöka den långsiktiga säkerheten och effekten av Strimvelis genterapi, ska innehavaren av godkännandet för försäljning utföra och inkomma med resultaten av en långtids-, prospektiv, icke-interventionsuppföljningsstudie med data från ett patientregister med patienter som har svår kombinerad immunbrist på grund av adenosindeaminasbrist (ADA-SCID) och som behandlats med Strimvelis. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska följa upp risken för immunogenicitet, insertionsmutagenes och onkogenes samt levertoxicitet. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska granska förekomsten av angioödem, anafylaktiska reaktioner, systemiska allergiska reaktioner och allvarliga hudbiverkningar under uppföljningsperioden, speciellt i de patienter som var icke responsiva och fick ERT (enzymersättningsterapi) eller SCT (stamcellsterapi). Innehavaren av godkännandet för försäljning ska också utvärdera interventionsfri överlevnad.	Innehavaren av godkännandet för försäljning ska planera för att inkludera regelbundna framstegsrapporter från registret i periodiska säkerhetsrapporten och inkomma med interimstudierapporter vartannat år tills registret är avslutas. Interimregisterrapporter ska skickas in vartannat år. Den slutgiltiga kliniska studierapporten ska skickas in efter att den 50:e

	patienten har haft 15- årigt uppföljningsbesök; kvartal 2 2046.
--	--

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTRE BEHÅLLARE

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En autolog CD34⁺-berikad cellfraktion som innehåller CD34⁺-celler transducerade med en retroviral vektor som kodar för den humana ADA cDNA-sekvensen med en koncentration på 1-10 x 10⁶ CD34⁺-celler/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även natriumklorid

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion.

Antal infusionspåsar:

Totalt antal celler: x 10⁶

CD34⁺-celler/kg: x 10⁶

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP: {DD MMM ÅÅ} {tt:mm}

Hållbarhet när den tagits ur kylskåp: 90 minuter i rumstemperatur (15°C-25°C)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C)

Förvara infusionspåsen i metallkassetten tills den är klar för administrering. När den har transporterats i rumstemperatur (15°C-25°C) ska den inte kylas om (2°C-8°C).

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade celler av humant ursprung. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med de lokala riktlinjerna för hantering av avfall med humant ursprung.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1097/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot:
Patient-ID:
DIN:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INFUSIONSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Strimvelis 1-10 x 10⁶ celler/ml infusionsvätska, dispersion.
För intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP: {DD ÅÅMMM YY} {tt:mm}

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Lot:
Påse nr:
Patient-ID:
DIN:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Totalt antal celler: x 10⁶
CD34⁺-celler/kg: x 10⁶

6. ÖVRIGT

Endast för autolog användning.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten eller vårdgivaren

Strimvelis 1–10 × 10⁶ celler/ml infusionsvätska, dispersion.

Autolog CD34⁺-berikad cellfraktion som innehåller CD34⁺-celler transducerade med en retroviral vektor som kodar för den humana ADA cDNA-sekvensen

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar ditt barn eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn ges detta läkemedel, den innehåller information som är viktig för ditt barn.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till ditt barns läkare eller sjuksköterska.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med ditt barns läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Ditt barns läkare kommer att ge dig ett patientvarningskort som innehåller viktig information om ditt barns behandling med Strimvelis. Läs det noggrant och följ anvisningarna på det.
- Bär alltid med dig patientvarningskortet och visa upp det för läkaren eller sjuksköterskan när ditt barn träffar dem eller om ditt barn åker till sjukhuset.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Strimvelis är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan ditt barn ges Strimvelis
3. Hur Strimvelis ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Strimvelis ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Strimvelis är och vad det används för

Strimvelis är en typ av läkemedel som kallas **genterapi**. Det framställs särskilt för varje patient.

Strimvelis används för att behandla barn med ett allvarligt tillstånd som kallas **ADA-SCID** (svår kombinerad immunbrist på grund av adenosindeaminasbrist). Det används när ditt barn inte kan ta emot en benmärgstransplantation från en familjemedlem, då de inte matchar varandra tillräckligt bra.

ADA-SCID uppstår på grund av att en gen i blodcellerna i ditt barns immunsystem är skadad. Detta leder till att cellerna inte kan producera tillräcklig mängd av enzymet *adenosindeaminas (ADA)* och ditt barns immunsystem fungerar då inte som det ska för att skydda kroppen mot infektioner.

Strimvelis framställs genom att stamceller från ditt barns benmärg ändras i ett labb genom att en gen som framställer ADA förs in. När ditt barn får tillbaka dessa modifierade stamceller kan de dela sig för att producera olika typer av blodceller, inklusive celler som är inblandade i ditt barns immunsystem.

2. Vad du behöver veta innan du (eller ditt barn) ges Strimvelis

Strimvelis är inte lämpligt för vissa personer

Strimvelis ska inte ges om ditt barn:

- är **allergiskt** mot något innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- har eller har haft en form av **cancer** som kallas *leukemi* eller *myelodysplasi*

- har testats positiv för **hiv eller vissa andra infektioner** (läkaren kommer att informera dig om detta)
- tidigare har behandlats med **genterapi**.

Varningar och försiktighet

Information om cellbaserade läkemedel, såsom Strimvelis, måste sparas i 30 år på sjukhuset. Informationen som sparas om ditt barn är barnets namn och numret på den tillverkningssats av Strimvelis som ditt barn fått.

Strimvelis tillverkas speciellt för varje patient av patientens egna celler. Det får aldrig ges till någon annan.

Införandet av en ny gen i DNA kan orsaka blodcancer. Det har förekommit ett fall av blodcancer, så kallad leukemi, hos en patient ett flertal år efter behandling med Strimvelis. Det är därför viktigt att du övervakar ditt barn för symptom på leukemi. Dessa omfattar feber, andnöd, blekhet, nattsvevningar, trötthet, svullna lymfkörtlar, frekventa infektioner, ökad tendens till blödning och/eller blåmärken, eller små röda eller lila prickar under huden. Om ditt barn får något av dessa symtom ska du omedelbart kontakta din läkare.

Innan behandlingen med Strimvelis kommer ditt barn att få andra läkemedel (se avsnitt 3 och 4 för mer information om dessa läkemedel och eventuella biverkningar).

Om ditt barn tidigare testat positivt för hepatit C kan ditt barn fortfarande behandlas under vissa förhållanden. Din läkare kommer att diskutera detta med dig vid behov.

Centrala venkatetrar är tunna, böjliga slangar som en läkare för in i en stor ven för att få åtkomst till ditt barns blodomlopp. Riskerna med dessa katetrar är infektioner och bildning av blodproppar. Läkaren och sjuksköterskorna kommer att noga övervaka ditt barn för att se om det uppstår några komplikationer med den centrala venkatetern.

Det har förekommit fall med patienter där behandling med Strimvelis har misslyckats. Dessa patienter fick andra behandlingsalternativ.

Det finns en liten infektionsrisk till följd av behandlingen. Ditt barns läkare och sjuksköterskor kommer att övervaka ditt barn under hela infusionen för att kontrollera tecken på infektion och behandla ditt barn vid behov.

En del patienter kan utveckla autoimmunitet, dvs. utlösa ett immunsvär mot sina egna celler eller vävnader (se avsnitt 4). Ditt barns läkare kommer att diskutera detta med dig vid behov.

Efter behandling med Strimvelis får ditt barn inte donera blod, organ eller vävnader vid något tillfälle i framtiden. Orsaken till detta är att Strimvelis är ett läkemedel för genterapi.

När behandling med Strimvelis inte kan genomföras

I vissa fall kan det hända att det inte går att genomföra den planerade behandlingen med Strimvelis av orsaker som t.ex.:

- problem vid insamlingen av cellerna från ditt barns benmärg för att kunna tillverka läkemedlet
- otillräckligt antal celler av rätt typ i ditt barns vävnad för att kunna tillverka läkemedlet
- att läkemedlet inte uppfyller alla kvalitetstester
- en fördröjning vid transporten av läkemedlet till kliniken där ditt barn behandlas.

Ditt barn kommer att få kemoterapi för att ta bort all befintlig benmärg innan han/hon får Strimvelis. Om Strimvelis inte kan ges efter kemoterapi eller om de förändrade stamcellerna inte fäster (inypas) i ditt barns kropp kommer läkaren att ge ditt barn stamcellsersättning med den reserv som samlades in och lagrades innan behandlingen påbörjades (se även avsnitt 3, *Hur Strimvelis ges*).

Du kan behöva andra behandlingar

Strimvelis genomgår en rad tester innan det används. Eftersom det ges strax efter att det har tillverkats kommer de slutgiltiga resultaten för några av dessa tester inte att vara klara innan läkemedlet ges. Om testerna visar något som kan påverka ditt barn kommer läkaren att ge ditt barn lämplig behandling.

Andra läkemedel och Strimvelis

Tala om för din läkare om barnet tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ditt barn får inte ges vaccinationer i form av så kallade levande vacciner 6 veckor innan han/hon får konditioneringsläkemedlet för förberedning av behandling med Strimvelis, eller efter behandlingen under den tid ditt barns immunsystem håller på att återhämta sig.

Strimvelis innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 42–137 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per dos. Detta motsvarar 2 till 7 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur Strimvelis ges

Strimvelis ges som dropp (*infusion*) i en ven (*intravenöst*). Det måste ges på specialistsjukhus och av läkare som har erfarenhet av att behandla patienter med ADA-SCID och att använda den här typen av läkemedel.

Innan Strimvelis tillverkas gör läkaren tester för att försäkra sig om att ditt barn inte bär på vissa infektioner (se avsnitt 2).

Två prover tas

Läkaren kommer att ta två prover av benmärgsceller före den planerade behandlingen:

- **reservprovet**, insamlas minst 3 veckor före behandling med Strimvelis. Detta prov kommer att sparas för att ges till patienten som ersättningsceller om Strimvelis inte kan ges eller om det inte fungerar (se ”När behandling med Strimvelis inte kan genomföras” i avsnitt 2)
- **behandlingsprovet**, insamlas 4 till 5 dagar före behandling med Strimvelis. Detta prov används för att tillverka Strimvelis genom att föra in en ny gen i cellerna.

Före och under behandling med Strimvelis

När	Vad görs	Varför
Minst 3 veckor före behandling	Reservprov av stamceller tas	för att sparas som reserv (se ovan).
Cirka 4 till 5 dagar före behandling	Behandlingsprov av stamceller tas	för att tillverka Strimvelis (se ovan).
3 dagar och 2 dagar före behandling	Ett läkemedel som kallas busulfan ges 4 gånger om dagen i 2 dagar (totalt 8 doser)	för att förbereda benmärgen för behandling med Strimvelis och för att ta bort alla befintliga stamceller
Cirka 15 till 30 minuter före behandling	Ett antihistamin kan eventuellt ges	för att minska risken för reaktioner på infusionen.
Strimvelis ges ...	som dropp i en ven. Detta tar cirka 20 minuter.	

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De biverkningar som är förknippade med Strimvelis orsakas av att immunsystemet blir överaktivt och angriper kroppens egna vävnader. Vissa biverkningar kan även vara förknippade med läkemedlet busulfan som används för att förbereda ditt barns benmärg för behandling. Dessa är markerade med en asterisk (*) i listan nedan.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer:

- snuva eller nästäppa (*allergisk rinit*)
- väsande andning, andningssvårigheter (*astma*)
- inflammerad, kliande hud (*atopisk dermatit, eksem*)
- förhöjd kroppstemperatur (*pyrex*i)
- underaktiv sköldkörtel (*hypotyreoidism*)
- högt blodtryck (*hypertoni*)*
- minskat antal röda eller vita blodkroppar (*anemi, neutropeni*)*
- förhöjda leverenzym (vilket indikerar en påfrestning på levern)*
- resultat på blodtester positivt för *antinukleär antikropp* och *antikropp mot glattmuskulceller* (vilket kan antyda möjlig autoimmunitet).

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer.

- röda eller lila prickar på huden, blödning under huden (*autoimmun trombocytopeni*)
- inflammerad sköldkörtel (*autoimmun tyreoidit*)
- svaghet och smärta i händer och fötter som orsakas av nervskador (*Guillain-Barrés syndrom*)
- inflammerad lever (*autoimmun hepatit*)
- minskat antal blodkroppar (*autoimmun hemolytisk anemi, autoimmun aplastisk anemi*)
- resultat på blodtester positivt för *anti-neutrofil cytoplasmatisk antikropp* (vilket kan leda till autoimmun inflammation och svullnad i blodkärlen och eventuellt en ökad infektionsnivå).
- en typ av blodcancer som kallas leukemi

Om du har frågor om symtom eller biverkningar, eller om några symtom oroar dig, tala med ditt barns läkare eller sjuksköterska.

Rapportering av biverkningar

Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Strimvelis ska förvaras

Denna information är endast avsedd för läkare.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum och klockslag (EXP) som anges på behållarens etikett och infusionspåsens etikett.

Förvaras kylt (2-8°C) i upp till 24 timmar.

Förvara infusionspåsen i metallkassetten tills den är klar för administrering. När den tagits bort från kylt tillstånd, förvara i rumstemperatur (15°C-25°C) i upp till 90 minuter och kyl inte igen.

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade celler av humant ursprung. Lokala riktlinjer ska följas för hantering av material med ursprung från människa avseende oanvänt läkemedel eller avfallsmaterial. Detta läkemedel kommer att ges av en specialistläkare och han eller hon kommer att ansvara för att läkemedlet kastas på rätt sätt. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är en autolog (patientens egen) CD34⁺-berikad cellfraktion som innehåller CD34⁺-celler transducerade med en retroviral vektor som kodar för den humana ADA cDNA-sekvensen. Koncentrationen är 1–10 × 10⁶ CD34⁺-celler/ml.
- Övrigt innehållsämne är natriumklorid (se avsnitt 2, ”*Strimvelis innehåller natrium*”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Strimvelis är en grumlig till klar, färglös till rosa celldispersion för infusion som levereras i en eller flera infusionspåsar. Infusionspåsar levereras i en försluten yttre behållare.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italien

Tillverkare

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Strimvelis ska vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (skyddshandskar, skyddskläder och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.

Strimvelis transporteras direkt till den vårdinrättning där infusionen ska ges.

Infusionspåsen/-påsar är förpackade i en försluten yttre behållare. Påsar måste förvaras i den yttre behållaren tills de ska användas.

Strimvelis är uteslutande avsett för autolog användning. Före infusionen måste patientens identitet kontrolleras mot den väsentliga unika patientinformationen på huvudförpackningen och/eller den yttre behållaren.

Skaka infusionspåsen varsamt för att återdispergera eventuella hopklumpade celler, administrera med ett transfusionsaggregat med filter för att avlägsna kvarvarande hopklumpade celler.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

Lokala riktlinjer ska följas för hantering av material med ursprung från människa avseende oanvänt läkemedel eller avfallsmaterial. Allt material som varit i kontakt med Strimvelis (fast och flytande avfall) ska hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av material med ursprung från människa.

Oavsiktlig exponering

All oavsiktlig exponering för Strimvelis måste undvikas. Lokala riktlinjer för hantering av material med ursprung från människa ska följas vid oavsiktlig exponering, i vilket kan ingå att tvätta förorenad hud och ta av förorenade kläder. Arbetsytor och material som eventuellt varit i kontakt med Strimvelis måste saneras med ett lämpligt desinfektionsmedel.