

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Strimvelis 1–10 x 10<sup>6</sup> solua/ml, infuusioneste, dispersio

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### 2.1 Yleiskuvaus

Autologinen CD34<sup>+</sup>-rikastettu solufraktio, jonka sisältämiin CD34<sup>+</sup>-soluihin on transduktoitu retrovirusvektori, joka koodaa ihmisen adenosiinideaminaasin (ADA) cDNA-sekvenssiä ihmisen hematopoieettisista (CD34<sup>+</sup>) kantasoluista / progenitorisoluista.

### 2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Lääkevalmiste on pakattu yhteen tai useampaan infuusiopussiin. Kaikki potilaskohtaiset Strimvelis-infuusiopussit sisältävät autologisen CD34<sup>+</sup>-rikastetun solufraktion, jonka sisältämiin CD34<sup>+</sup>-soluihin on transduktoitu ihmisen ADA:n cDNA-sekvenssiä koodittava retrovirusvektori.

Jokaisen erän pakkausmerkintöihin on kirjattu CD34<sup>+</sup>-solumäärä/kg ja lääkevalmisteen kokonaissolumäärä. Pitoisuus on 1–10 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-solua/ml.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,15 mmol natriumia / ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, dispersio.

Samea tai kirkas, väritön tai vaaleanpunainen soludispersio.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Strimvelis on tarkoitettu adenosiinideaminaasin puutteesta johtuvan vaikean kombinoidun immuunivajauksen (ADA-SCID) hoitoon, kun käytettävissä ei ole sopivaa ihmisen leukosyyttiantigeenin (HLA) suhteen yhteensopivaa kantasolujen sukulaistuottajaa (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.4).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Strimvelis on annettava erikoistuneessa elinsiirtokeskuksessa, ja sen voi antaa vain lääkäri, jolla on aikaisempaa kokemusta ADA-SCID-potilaiden hoidosta ja autologisten CD34<sup>+</sup> *ex vivo* -geeniterapiavalmisteiden käytöstä. Ennen Strimvelis-hoidon aloittamista hoidosta on keskusteltava potilaan ja/tai hänen perheenjäsentensä kanssa. Potilaiden edellytetään liittyvän hoidon seurantarekisteriin, ja heidän tilaansa seurataan pitkäaikaisesti.

Strimvelis on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön (ks. kohta 4.4).

Varalle tarvitaan CD34<sup>+</sup>-kantasolujen varasto, sisältäen vähintään 1 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-solua/kg. Nämä solut on kerättävä potilaalta viimeistään 3 viikkoa ennen Strimvelis-hoitoa. Varastoon kerätyt kantasolut voidaan käyttää varahoitona, jos lääkevalmisteen valmistaminen epäonnistuu, solujen siirto epäonnistuu tai Strimvelis-hoidon jälkeen esiintyy pitkäaikaista luuytimen aplasiaa.

Potilaan on kyettävä luovuttamaan riittävä määrä CD34<sup>+</sup>-soluja, jotta saadaan vähintään 4 x 10<sup>6</sup> puhdistettua CD34<sup>+</sup>-solua/kg Strimvelis-valmisteen valmistamista varten.

Ennen infuusiota on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa lääkevalmisteen infuusiopussiin (pusseihin) ja/tai pakkaukseen merkittyjä olennaisia yksilöllisiä potilastietoja (ks. kohdat 4.4 ja 6.6).

#### *Valmisteleva hoito*

Suosittelaa, että potilaalle annetaan busulfaania 0,5 mg/kg laskimoon 6 tunnin välein kahtena peräkkäisenä päivänä alkaen kolme vuorokautta ennen Strimvelis-valmisteen antamista. Busulfaanin kokonaisannos on 4 mg/kg, ja se annetaan jaettuna kahdeksaan 0,5 mg/kg annokseen. Busulfaanin pitoisuus plasmassa mitataan veren sarjanäytteistä jokaisen päivän ensimmäisen annoksen jälkeen sopivaa menetelmää käyttäen. Jos busulfaanin AUC-arvo on yli 4000 nanogrammaa/ml\*h (974 µmol/l\*minuutti), annosta on pienennettävä AUC-arvon mukaisesti.

#### *Esilääkitys*

Suosittelaa, että potilaalle annetaan antihistamiinia laskimoon 15–30 minuuttia ennen Strimvelis-infuusiota.

#### Annostus

Strimvelis-valmisteen suositeltu annosalue on 2–20 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-solua/kg.

Jos lääkevalmiste sisältää alle 2 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-solua/kg, hoitavan lääkärin on yksilöllisen hyöty-riskiarvion perusteella päätettävä, annetaanko lääkevalmiste potilaalle. Hoito epäonnistui potilaalla, jolle annettiin kliinisissä tutkimuksissa < 2 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-solua/kg.

Strimvelis-hoitoa voidaan antaa vain kerran.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Tätä lääkevalmistettä ei ole tarkoitettu yli 65-vuotiaille potilaille, eikä sitä ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tätä lääkevalmistettä ei ole tutkittu munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Tätä lääkevalmistettä ei ole tutkittu maksan vajaatoiminnan yhteydessä. Annoksen muuttaminen ei todennäköisesti ole tarpeen.

##### *Pediatriset potilaat*

Strimvelis-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu alle kuuden kuukauden eikä yli 6 vuoden 7 kuukauden ikäisten lasten hoidossa (ks. kohta 4.4). Tietoja ei ole.

#### Antotapa

Strimvelis annetaan ainoastaan infuusiona laskimoon.

##### *Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

Tuotetta käsittelevien terveydenhoitoalan ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä suojakäsineitä ja -laseja) mahdollisten tartuntatautien välttämiseksi.

Ohjeet koskien käyttökuntoon saattamista, vahingossa tapahtuvaa altistumista sekä lääkevalmisteiden hävittämistä, ks. kohta 6.6.

Infuusioon on käytettävä verensiirtolaitteistoa, jossa on suodatin. Suodattimina voidaan käyttää vain verensiirtolaitteistoon tarkoitettuja suodattimia, jotta vältetään solujen tahaton poistuminen lääkevalmisteesta.

Infuusionopeus saa olla enintään 5 ml/kg/h. Infuusion kesto on noin 20 minuuttia (ks. kohta 6.6). Kun lääkevalmiste on annettu, pussi huuhdellaan käyttäen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä täytettyä 50 ml:n ruiskua.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys valmisteelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Nykyinen tai aikaisempi leukemia tai myelodysplasia.

Positiivinen tulos ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) testissä tai jonkin muun EU:n kudus- ja soludirektiivissä mainitun tartuntavaaran aiheuttavan tekijän esiintyminen testissä ennen luuytimen keräystä.

Aikaisempi geeniterapia.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Jäljitettävyys

Solupohjaisten edistynyttä hoitoa edustavien lääkevalmisteiden jäljitettävyysvaatimuksia on noudatettava. Jäljitettävyysvaatimusten varmistamiseksi valmisteiden nimi, eränumero ja hoidettavan potilaan nimi on säilytettävä 30 vuoden ajan.

#### Autologinen käyttö

Strimvelis on tarkoitettu yksinomaan autologiseen käyttöön, eikä sitä pidä koskaan antaa kenellekään muulle kuin alkuperäiset CD34<sup>+</sup>-solut luovuttaneelle potilaalle.

#### Insertionaalisen onkogeneesin riski

Yksi lymfaattisen T-soluleukemian tapaus on raportoitu lapsella, jonka ADA-SCID:ä oli 4,7 vuotta aiemmin hoidettu Strimvelis-valmisteella (ks. kohta 4.8).

Potilaiden tilaa on syytä seurata pitkäaikaisesti vähintään kerran vuodessa tapahtuvilla käynneillä ensimmäisten 11 vuoden ajan ja sen jälkeen 13 ja 15 vuoden kuluttua Strimvelis-hoidon päättymisestä. Käyntien yhteydessä on tarkistettava täydellinen verenkuvat ja valkosolujen erittelylaskenta, biokemialliset laboratorioarvot ja tyreotropiini.

#### Yleistä

Pitkän aikavälin vasteen pysyvyyttä ADA-SCID:n hoidossa ei ole arvioitu järjestelmällisesti yli 8 vuotta Strimvelis-hoidon jälkeen (ks. kohta 5.1).

Strimvelis ei välttämättä tehoa muihin kuin immunologiin ADA-SCID-taudin ilmenemismuotoihin.

On raportoitu ihopapilloomatapauksia, poikkeavia löydöksiä seerumin proteiini-elektroforeesissa sekä lipofibrooma, keuhkovarjostuma ja T-solu-V-beeta-alytyyppien väheneminen, yksi tapaus kutakin. Syy-yhteyttä valmisteeseen ei ole osoitettu.

Joissakin tapauksissa Strimvelis-valmistetta ei voida antaa potilaalle valmistukseen liittyvien tekijöiden vuoksi. Saatuaan tiedon tästä hoitava lääkäri voi joutua muuttamaan potilaan hoito-ohjelmaa vastaavasti (eli lopettamaan valmisteleman busulfaanihoidon ja/tai aloittamaan kantasolujen antamisen varahoitona tarvittaessa).

Myeloablatiivisessa esihoidossa käytettävien lääkevalmisteiden varoitukset ja varotoimet on huomioitava.

### Vastustuskyvyn palautuminen

Kliinisissä tutkimuksissa T-lymfosyytti (CD3<sup>+</sup>)- ja NK (CD56<sup>+</sup>) -solujen määrät paranivat Strimvelis-hoidon jälkeen. Mediaaniarvot 3 vuotta geeniterapian jälkeen olivat normaalialueen alapuolella. Potilaan tilan jatkuvaa seuranta suositellaan.

### Keskuslaskimokatetrien käyttöön liittyvät komplikaatiot, kuten infektiot ja tromboosit

Keskuslaskimokatetrien käyttöön liittyviä haittatapahtumia (esim. vakavia keskuslaskimokatetri-infektioita ja laitteistoon liittyviä trombooseja) on raportoitu. Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin mahdollisten katetriin liittyvien tapahtumien havaitsemiseksi.

### Yliherkkyys- ja infuusioreaktiot

Tämän valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas on yliherkkä aminoglykosideille tai naudannut seerumin albumiinille.

### Siirteen tarttumisen epäonnistuminen

Joissain tapauksissa hoito ei ole onnistunut. Jotkut potilaat ovat joutuneet palaamaan pitkäaikaiseen entsyymikorvaushoitoon ja/tai heille on jouduttu tekemään kantasolusiirto (ks. kohta 5.1).

Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin vaikeiden ja opportunististen infektioiden ilmaantumisen, immuniteetin elpymiseen liittyvien muutosten ja laskimoon annettavan immunoglobuliinihoidon (IVIG) tarpeen havaitsemiseksi. Hoitovasteen puuttuessa suositellaan muiden ADA-SCID-hoitojen aloittamista lääkärin valvonnassa.

### Infektiotaudin tarttuminen

On olemassa pieni riski saada tartunta. Tämän vuoksi Strimvelis-hoitoa antavien terveydenhoitoalan ammattilaisten on tarkkailtava potilaita infektio-oireiden varalta ja tarvittaessa hoidettava infektioita asianmukaisesti.

### Autoimmunitteetti ja immunogeenisuus

ADA-SCID-potilaille voi kehittyä autoimmunitteetti. Strimvelis-hoitoa saaneista potilaista 67 %:lla (12/18) oli autoimmuuneja vasta-aineita tai muita ilmenemismuotoja (esim. autoimmuuni trombosytopenia, autoimmuuni aplastinen anemia, autoimmuuni hepatiitti ja Guillain-Barrén oireyhtymä) (ks. kohta 4.8). Säännöllistä seuranta kliinisen autoimmunitteetin varalta suositellaan. Strimvelis-valmisteelle ei ole suoritettu immunogeenisuustestausta.

### Alle 6 kuukauden ja yli 6 vuoden 7 kuukauden ikäisten potilaiden hoito

Strimvelis-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta alle 6 kuukauden ikäisten ja yli 6 vuoden 7 kuukauden ikäisten potilaiden hoidossa, sillä näistä ikäryhmistä ei ole kliinistä tutkimustietoa. Vanhemmat potilaat eivät yleensä pysty luovuttamaan suuria määriä CD34<sup>+</sup>-soluja, mikä voi tarkoittaa, ettei hoitoa voida välttämättä antaa vanhemmille potilaille. T-solutuotannon onnistumiseen Strimvelis-hoidon jälkeen vaikuttaa luultavasti myös kateenkorvan jäännöstoiminta, joka voi heikentyä vanhemmilla lapsilla. Strimvelis-hoidon antamista potilaille, jotka ovat vanhempia kuin aikaisemmin tutkitut potilaat, on harkittava tarkoin, ja siihen tulisi turvautua vain tilanteissa, joissa kaikki muut perustellut hoitovaihtoehdot on jo kokeiltu.

### Serologiset testit

Kaikki potilaat on testattava virusten HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HBV ja HCV sekä mykoplasman varalta ennen luuydinkeräystä. Näin varmistetaan solumateriaalin sopivuus Strimvelis-valmisteen valmistamiseen.

Strimvelis-valmisteella voidaan hoitaa potilaita, jotka ovat aiemmin olleet hepatiitti C-positiivisia, jos nukleinihappotestillä, jonka määrittäjä on  $\leq 15$  kansainvälistä yksikköä/ml, voidaan todeta, että käynnissä olevaa infektiota ei ole. Negatiivinen testituloksella vaaditaan hepatiitti C-hoidon loppumisen jälkeen vähintään kolmella peräkkäisellä testauskerralla vähintään neljän viikon aikana, joista viimeinen suoritetaan aikaisintaan 3 päivää ennen solujen keräystä.

### Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

Strimvelis-hoitoa saaneet potilaat eivät saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia eivätkä soluja siirrettäviksi koskaan elämänsä aikana. Tämä tieto on merkitty potilaalle annettavaan potilaskorttiin.

### Strimvelis-hoidon antamisen jälkeen

Tulokset toisen vaiheen laadunvarmistuksesta ovat käytettävissä vasta, kun valmiste on annettu infuusiona potilaalle. Jos valmisteen laadusta saadaan kliinisesti merkittävää tietoa Strimvelis-infuusion antamisen jälkeen, kuten tuloksia, jotka eivät täytä laatuvaatimuksia, asiasta ilmoitetaan hoitavalle lääkärille. Lääkärin on tarkkailtava ja/tai hoidettava potilasta tarpeen mukaan.

### Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää 42–137 mg natriumia per annos, joka vastaa 2–7 %:a WHO:n suositelmasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Strimvelis-valmisteella ei todennäköisesti ole yhteisvaikutuksia maksan sytokromi P450 -järjestelmän entsyymien eikä lääkeaineiden kuljettajaproteiinien kanssa.

### Eläviä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden käytön turvallisuutta Strimvelis-hoidon jälkeen ei ole tutkittu. Rokottamista eläviä viruksia sisältävillä rokotteilla ei suositella ainakaan 6 viikkoon ennen ei-myeloablatiivista esihoitoa, Strimvelis-hoidon aikana eikä hoidon jälkeen, ennen kuin potilaan hematologia ja immunitetti ovat palautuneet ennalleen.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Koska Strimvelis-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi aikuisilla, tietoja ei ole saatavilla valmisteen käytöstä raskauden tai imetyksen aikana, eikä eläimillä tehtyjä lisääntymistutkimuksia ole saatavana. Lue esihoidossa käytetyn lääkevalmisteen valmisteyhteenveto hedelmällisyyden osalta. On huomioitava, että hoitavan lääkärin pitää kertoa potilaan vanhemmille/hoitajille mahdollisuudesta säilyttää kryogeenisesti spermatogoniaalisia kantasoluja tai munasarjakudosta.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Strimvelis-valmisteen pitkäaikainen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn on mitätön, tai vaikutusta ei ole ollenkaan.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Strimvelis-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 33 potilaalla, joista 22 potilasta hoidettiin kliinisessä kehitysohjelmassa ja 11 potilasta hoidettiin kaupallisissa puitteissa. Seuranta-ajan mediaani oli 12 vuotta potilailla, joita hoidettiin kliinisissä tutkimuksissa, ja 1,5 vuotta kaupallisissa puitteissa hoidetuilla potilailla. Koska potilasjoukko ja kohortit olivat pieniä, alla olevassa taulukossa luetellut haittavaikutukset eivät välttämättä anna täydellistä kuvaa näiden tapahtumien luonteesta ja esiintymistiheydestä. Vakavia haittavaikutuksia ovat T-solutyyppinen akuutti leukemia ja autoimmuunisairaudet (esim. autoimmuuni hemolyyttinen anemia, autoimmuuni aplastinen anemia, autoimmuuni hepatiitti, autoimmuuni trombosytopenia ja Guillain-Barrén oireyhtymä). Yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli kuume.

### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset luetellaan alla MedDRA-elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat ovat hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ) ja yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>
<b>Veri ja imukudos</b>	Anemia <sup>a</sup> Neutropenia <sup>a</sup>	Autoimmuuni hemolyyttinen anemia, autoimmuuni aplastinen anemia, autoimmuuni trombosytopenia
<b>Umpieritys</b>	Hypotyreoosi	Autoimmuuni kilpirauhastulehdus
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet</b>		T-solutyypinen akuutti leukemia
<b>Hermosto</b>		Guillain-Barrén oireyhtymä
<b>Verisuonisto</b>	Hypertensio <sup>a</sup>	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Astma, allerginen nuha	
<b>Maksa ja sappi</b>		Autoimmuuni hepatiitti
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Atooppinen ihottuma, ekseema	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Kuume	
<b>Tutkimukset</b>	Kohonneet maksaentsyymiarvot <sup>a</sup> , tumavasta-aine (ANA) positiivisuus, sileälihasvasta-ainepositiivisuus	Neutrofiilien sytosolainen vasta-ainepositiivisuus

<sup>a</sup>Haittavaikutukset, joiden katsotaan johtuvan mahdollisesti valmisteleivasta busulfaanihoidosta

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Insertionaalisesta onkogeneesista johtuva lymfosyyttinen T-soluleukemia*

33:sta Strimvelisillä hoidetusta ADA-SCID-potilaasta yhdellä lapsella on raportoitu lymfosyyttinen T-soluleukemia (esiintyvyys: 3 %). Tapahtuma ilmeni 4,7 vuotta Strimvelis-hoidon jälkeen. Retroviruksen insertiokohta-analyysissä (RIS-analyysi) tunnistettiin yksi dominantti kloni, joka sijaitsee noin 40 kiloemästä LMO2-geeniä ennen ja jota oli  $\geq 98$  %:n runsaudella. LMO2 on tunnettu onkogeneeni.

#### *Immunitetin elpyminen*

Kaikkien taulukossa mainittujen tunnistettujen haittavaikutusten (lukuun ottamatta niitä, jotka mahdollisesti johtuvat busulfaanista) katsotaan liittyvän immunitetin elpymiseen niiden luonteen ja ajoituksen vuoksi. Näitä autoimmuneja haittavaikutuksia raportoitiin potilailla geeniterapian jälkeen. Suurin osa raportoitiin 3 kuukautta – 3 vuotta kestäneen seurantajakson aikana ja korjautui, hypotyreoosia ja positiivisia tumavasta-aineita lukuun ottamatta. Lisäksi taulukossa mainittuja allergiaan liittyviä haittavaikutuksia raportoitiin useimmiten 3 kuukautta – 3 vuotta kestäneen seurantajakson aikana.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Kliinisistä tutkimuksista ei ole saatu tietoa Strimvelis-valmisteen yliannostuksesta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, muut immunostimulantit, ATC-koodi: L03AX.

#### Vaikutusmekanismi

Infuusion jälkeen CD34<sup>+</sup>-solut kiinnittyvät luuytimeen, missä ne tuottavat hematopoieettiseen järjestelmään solupopulaation, joka ilmentää ADA-entsyymiä farmakologisesti aktiivisina pitoisuuksina.

Siirteen onnistuneen kiinnittymisen jälkeen valmisteen vaikutukset ovat todennäköisesti elinikäisiä.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Muuntogeenisten solujen osuus perifeerisen veren CD19<sup>+</sup>-soluista potilailla, jotka osallistuivat keskeiseen tutkimukseen, oli vuoden kuluttua hoidosta 28 % (mediaani, vaihteluväli 6–92 %) ja 3 vuoden kuluttua 30 % (mediaani, vaihteluväli 8–101 %) ja CD3<sup>+</sup>-soluista vuoden kuluttua 73 % (mediaani, vaihteluväli 20–100 %) ja 3 vuoden kuluttua 67 % (mediaani, vaihteluväli 39–82 %). Muuntogeenisten CD19<sup>+</sup>-solujen mediaanosuus perifeerisessä veressä vuonna 8 pitkäaikaisseurannassa olevilla potilailla oli 97 % (vaihteluväli 1–101 %) ja CD3<sup>+</sup>-solujen -101 % (vaihteluväli 1–101 %).

Siirtogeenin läsnäolo lisää ADA:n ilmentymistä. Vuoden kuluttua hoidosta ADA:n aktiivisuus (mononukleaaristen solujen adenosiinideaminaasin) perifeerisen veren lymfosyyteissä oli 181,2 (mediaani, vaihteluväli 42,1–1678,2) nmol/h/mg proteiinia, kun lähtötaso oli 80,6 (mediaani, vaihteluväli 30,5–92,3) nmol/h/mg proteiinia. ADA-aktiivisuus pysyi suurentuneena koko 8 vuotta kestäneen seurannan ajan.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Strimvelis-hoitoa annettiin yhteensä 18:lle ADA-SCID-potilaalle yhdessä avoimessa keskeisessä tutkimuksessa (AD1115611; N = 12), kahdessa varhaisessa avoimessa pilottitutkimuksessa (AD1117054/AD1117056; N = 3) sekä compassionate use (erityislupakäyttö) -ohjelmassa (AD1117064; N = 3). Tutkimuksissa arvioitiin Strimvelis-valmisteen käyttöä alueella 0,9–18,2 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-solua/kg. Ennen geeniterapiaa kaikki potilaat saivat valmistelevana hoitona busulfaania, jonka kokonaisannos oli useimmiten 4 mg/kg laskimoon kahden peräkkäisen vuorokauden aikana ennen CD34<sup>+</sup>-infuusiota. Neljä potilasta oli saanut aikaisemmin tuloksettoman kantasolusiirron haploidentiseltä luovuttajalta, ja 15 potilasta 18:sta oli saanut aikaisemmin entsyymikorvaushoitona polyetyleeniglykolimodifioitua naudan adenosiinideaminaasia (PEG-ADA). Mahdollinen PEG-ADA-hoito lopetettiin 10–22 vuorokautta ennen Strimvelis-hoidon antamista. Potilaiden mediaani-ikä koko tutkimusohjelmassa oli 1,7 vuotta (vaihteluväli 0,5–6,1), ja 61 % potilaista oli poikia. Potilaista 83 % oli valkoihoisia (56 % alkuperältään eurooppalaisia valkoihoisia ja 28 % arabeja/alkuperältään pohjoisafrikkalaisia), 11 % afroamerikkalaisia/afrikkalaisia ja 6 % aasialaisia.

#### *Keskeisessä tutkimuksessa hoitoa saaneet potilaat*

Strimvelis-hoidon tehoa arvioitiin 3 vuoden avoimessa prospektiivisessä tutkimuksessa lapsipotilailla, joilla ei ollut HLA-sopivaa kantasolujen sisarusluovuttajaa ja joille PEG-ADA-hoito ei tuonut riittävää hoitovastetta tai he eivät sietäneet hoitoa tai sitä ei ollut saatavilla.

Taulukossa 1 ovat keskeisessä tutkimuksessa hoitoa saaneiden potilaiden tulokset 3 vuoden kuluttua. Kolme vuotta Strimvelis-hoidon jälkeen elossaolo-osuus oli 100 %, vaikeat infektiot olivat vähentyneet, T-lymfosyyttien (CD3<sup>+</sup>) määrä oli suurentunut ja kaikkien potilaiden laskimoveren punasolujen deoksiadenosiinukleotidi (RBC dAXP) -pitoisuudet olivat patologisen tason (> 100 nmol/ml) alapuolella lähtötilanteen jälkeen.



**Taulukko 1. Hoitoaikeen (ITT) mukaisen potilasjoukon tulokset 3 vuoden kuluttua keskeisessä tutkimuksessa\***

<b>Päätetapahtuma</b>	<b>Lähtötilanne / Ennen hoitoa<sup>a</sup></b>	<b>3. vuosi / 3 vuotta hoidon jälkeen<sup>b</sup></b>
Elossaolo-osuus n %	Ei sovellettavissa	12 100 %
Vaikeat infektiot n Vaikeiden infektioiden esiintyvyys henkilövuotta kohti havainnointijakson aikana (95 %:n luottamusväli)	12 1,10 (0,68–1,46)	12 0,38 <sup>c</sup> (0,21–0,65)
T-lymfosyytit (x10 <sup>6</sup> /l) n mediaani (vaihteluväli)	11 88,0 (19–2718)	11 828,0 (309–2458)
Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla laskimoveren punasolujen dAXP oli < 100 nmol/ml Strimvelis-hoidon jälkeen <sup>d</sup> . n %	Ei sovellettavissa <sup>e</sup>	11 100 %

\* Mukaan lukien yhden potilaan tiedot, jotka kerättiin PEG-ADA-intervention (≥ 3 kuukauden hoito) tai hematopoieettisen kantasolusiirron jälkeen

<sup>a</sup> Perustuu koko hoitoa edeltäneeseen jaksoon vaikeiden infektioiden osalta (tiedot kerätty retrospektiivisesti) ja lähtötilanteen tietoihin T-lymfosyyttien osalta. Potilaan 10 tietoa lähtötilanteen T-lymfosyyttiarvosta ei ollut.

<sup>b</sup> Perustuu hoitoa seuranneeseen kolmen vuoden jaksoon elossaolo-osuuden ja vaikeiden infektioiden osalta ja kolmen vuoden kuluttua kerättyihin tietoihin T-lymfosyyttien ja dAXP-arvojen osalta. Potilas 8 jättäytyi pois tutkimuksesta ennen vuoden 3 käyntiä, joten hänestä ei ollut T-lymfosyytti- ja dAXP-arvoja.

<sup>c</sup> Vaikeat infektiot ovat sairaalahoitoa vaatineita tai pitkittyneitä infektioita. Laskelmasta jätettiin pois kolmen kuukauden sairaalahoitajakso heti geeniterapian jälkeen

<sup>d</sup> dAXP = dAMP + dADP + dATP. dAXP-arvot perustuvat vasteanalyysiin niiltä potilailta, jotka olivat saaneet geeniterapiaa ja jotka täyttivät adekvaatin metabolisen detoksifikaation määritelmän. Lähtötilanteen arvot eivät siksi sovellu.

<sup>e</sup> Lähtötilanteessa 11 potilaan joukosta 9:n potilaan dAXP-arvot olivat < 100 nmol/ml (82 %). Nämä kaikki potilaat olivat aikaisemmin saaneet PEG-ADA:ta.

*T-solujen toiminta:* Keskeisessä tutkimuksessa hoitoa saaneilla potilailla T-solujen proliferaatio voitiin osoittaa, kun soluja stimuloitiin CD3-vasta-aineilla (mediaani 62629 cpm, vaihteluväli 4531–252173) ja fytohemaglutiniinilla (mediaani 140642 cpm, vaihteluväli 11119–505607) vuoden kuluttua geeniterapiasta, ja nämä vasteet säilyivät kolmen vuoden kuluttua tehtyyn arviointiin asti. Lisätodisteita toiminnallisten T-solujen kehittymisestä olivat perifeerisen veren lymfosyyttien TREC:ien (T-cell receptor excision circles) määrä, joka oli noussut lähtötason yläpuolelle (mediaani 141, vaihteluväli 56–1542 kopiota / 100 ng DNA:ta) vuoden kuluttua tehdyissä mittauksissa ja säilyi kolmen vuoden kuluttua tehtyihin mittauksiin asti, sekä kaikilla potilailla havaitut viitteet polyklonaalisista V-beeta-ketjuista yhtenä tai useampana ajankohtana geeniterapian jälkeen.

*B-solujen toiminta:* Kaikki keskeisessä tutkimuksessa hoidetut 12 potilasta saivat IVIG-hoitoa seulonnan ajankohtana, ja 7 potilaan (58 %) IVIG-hoito lopetettiin 0–3 vuotta kestäneen seurannan aikana geeniterapian jälkeen.

#### *Pitkäaikaisseuranta*

Kaikkien keskeisessä tutkimuksessa hoitoa saaneiden 12 potilaan ja myös yhdistetyssä analyysissä mukana olleiden 18 potilaan elossaolo-osuus oli 100 %, ja seuranta-ajan mediaani oli noin 12 vuotta. Tässä keskeisessä potilasjoukossa elossaolo-osuus ilman interventiota (elossaolo-osuus ilman pitkäaikaisen (≥ 3 kuukautta kestävä) PEG-ADA-hoidon uudelleenaloittamisen tai kantasolusiirron tarvetta) oli 92 % (11 potilasta 12:sta) (yhdistetyssä potilasjoukossa 82 % (14 potilasta 17:stä)). Keskeisessä tutkimuksessa hoitoa saaneesta yhdestä potilaasta ei ollut PEG-ADA-hoidon uudelleenaloittamista koskevia

tietoja, joten hänet suljettiin pois yhdistetystä potilasjoukosta. Kolme potilasta sai PEG-ADA-hoitoa pitkäaikaisesti (yli 3 kuukautta yhtäjaksoisesti), ja heistä kaksi sai myöhemmin kantasolusiirteen sopivalta sisarusluovuttajalta ja yksi jatkoi pitkäaikaista PEG-ADA-hoitoa. Lisäksi yksi potilas tarvitsi tilapäisesti PEG-ADA-hoitoa autoimmuunitapahtuman vuoksi (ks. kohta 4.4).

Keskeisessä tutkimuksessa ja pitkäaikaisseurannassa (LTFU) hoidetuilla potilailla vaikeiden infektioiden esiintyvyys pieneni koko seurantajakson ajan (taulukko 2).

**Taulukko 2 Vaikeiden infektioiden kumulatiivinen esiintyvyys henkilövuotta kohti altistumisaikana (yhdistetty keskeinen ja LTFU ITT -potilasjoukko)\***

Ajanjakso	Ennen hoitoa	Hoidon jälkeen							
		3 kk – 1 vuosi	Enint. 2 vuotta	Enint. 3 vuotta	Enint. 4 vuotta	Enint. 5 vuotta	Enint. 6 vuotta	Enint. 7 vuotta	Enint. 8 vuotta
Potilaiden lukumäärä	17	17	17	17	16	15	15	15	15
Vaikeiden infektioiden lukumäärä	40	11	18	18	20	20	21	21	21
Vaikeiden infektioiden esiintyvyys henkilövuotta kohti	1,08	0,73	0,56	0,35	0,30	0,24	0,22	0,19	0,17

\* Lukuun ottamatta yhden potilaan tietoja Pilotti 1 -tutkimuksesta, jota seurattiin vasta 13 vuoden kuluttua geeniterapiasta. n/a: ei sovellettavissa.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Strimvelis on autologinen soluterapiavalmiste. Strimvelis-valmisteen luonteen vuoksi siihen ei voida soveltaa tavanomaisia farmakokinetiikkaa, imeytymistä, jakautumista, metaboliaa ja eliminaatiota kartoittavia tutkimuksia.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksia ei ole tehty.

Biologista jakautumista tutkittiin hiirillä neljä kuukautta kestäneessä tutkimuksessa. Terveen ihmisen napaveren CD34<sup>+</sup>-soluja, joihin oli transduktoitu Strimvelis-valmisteen valmistuksessa käytetty vektori, annettiin laskimoon hiirille, jotka olivat saaneet busulfaania valmistelevana hoitona. Suurimmalla osalla hiiristä havaittiin hematopoeettisen järjestelmän elpymistä tutkimuksen päättyessä. Pieniä määriä ihmisolujia ja vektorin sekvenssejä havaittiin myös muissa kuin hematopoeettisissa elimissä, mikä vastasi verta sisältävien transduktoitujen ihmisolujen esiintymistä. Eloönjääneisyyteen, hematologisiin paremetreihin tai tärkeiden elinten histopatologiaan kohdistuneita haittatapahtumia ei esiintynyt, lukuun ottamatta painon laskua sekä kivesten ja munasarjojen atrofiaa, mikä sopi busulfaanin antamiseen.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty, sillä asianmukaista eläinmallia ei ollut käytettävissä Strimvelis-valmisteen mahdollisen karsinogeenisuuden arvioimiseksi, koska transduktoitujen solujen pitkäaikaista kiinnittymistä ei pystytä saamaan aikaan hiirillä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

## 6.3 Kesto aika

6 tuntia

## 6.4 Säilytys

Säilytä 15–30 °C:ssa.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Etyylivinyylisetaatista (EVA) valmistettu 50 ml:n infuusiopussi, jossa on Luer-Lock-tulpalla suljettu Luer-piikkiliitin. Pussi on pakattu uudelleen käytettävään ulkopakkaukseen.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Lääkettä käsiteltäessä tai annettaessa huomioon otettavat varotoimet

Strimvelis-valmistetta käsittelevien terveydenhoitoalan ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä suojakäsineitä, -vaatteita ja -laseja) mahdollisten tartuntatautien välttämiseksi.

Strimvelis toimitetaan suoraan siihen lääketieteelliseen yksikköön, jossa infuusio annetaan. Infuusiopussi(t) on/ovat suljetun ulkopakkauksen sisällä. Pusseja on säilytettävä ulkopakkauksessa, kunnes ne ovat käyttövalmiita.

Strimvelis on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön. Ennen infuusiota on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa primaaripakkaukseen ja/tai ulkopakkaukseen merkittyjä keskeisiä yksilöllisiä potilastietoja.

Infuusiopussia ravistetaan varovasti, jotta mahdolliset soluaggregaatit hajoavat, ja valmiste annetaan käyttäen verensiirtolaitteistoa, jossa on suodatin mahdollisten jäljelle jääneiden soluaggregaattien poistamiseksi.

### Lääkevalmistetta hävitettäessä huomioon otettavat varotoimet

Paikallista, ihmisperäistä jätettä koskevaa ohjeistusta on noudatettava käyttämättä jäänyttä lääkevalmistetta tai jätettä käsiteltäessä. Kaikkea materiaalia, joka on ollut kontaktissa Strimvelis-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on käsiteltävä mahdollisena infektiójätteenä, ja se on hävitettävä paikallisten bioturvallisuusohjeiden mukaisesti.

### Vahingossa tapahtuva altistuminen

Vahinkoaltistumista Strimvelis-valmisteelle on vältettävä. Ihmisperäistä jätettä koskevaa paikallista ohjeistusta on noudatettava vahinkoaltistumisen tapahduttua. Toimenpiteisiin saattavat kuulua kontaminoituneen ihon peseminen ja kontaminoituneen vaatetuksen poistaminen. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat saattaneet olla kosketuksissa Strimvelis-valmisteen kanssa, on puhdistettava sopivalla desinfiointiaineella.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fondazione Telethon ETS  
Via Varese 16/B  
00185 Rome  
Italia

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1097/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26 toukokuuta 2016  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30 huhtikuuta 2021

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

KK.VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

AGC Biologics SpA  
58 Via Olgettina  
20132  
Milano  
Italia

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

AGC Biologics SpA  
58 Via Olgettina  
20132  
Milano  
Italia

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen markkinoille tuontia kussakin jäsenvaltiossa, myyntiluvan haltijan on sovittava paikallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa vanhemmille/huoltajalle ja terveydenhuollon henkilökunnalle suunnatusta koulutusmateriaalin sisällöstä ja muodosta, rajoitetun lääkemääräyksen yksityiskohdista ja tuotteen kontrolloidusta saannista/ tuotesuostumuksesta, mukaan lukien medialle suunnatusta tiedosta, jakelun modaliteetista ja mistä tahansa muusta hoitoon liittyvästä näkökohdasta.

Strimvelis annetaan elinsiirtoihin erikoistuneessa keskuksessa. Hoidon antavat lääkärit, joilla on aikaisempaa kokemusta ADA-SCID-potilaiden hoidosta ja seurannasta ja autologisesta CD34+ *ex vivo* geeniterapiatuotteista. Täytetty tuotesuostumus vaaditaan ennen hoidon aloittamista.

Koulutusmateriaalin tulee käsitellä seuraavia turvallisuusaiheita/avainkohtia: autoimmunitteetti, tulokseton vaste geeniterapiaan ja insertionaalisesta onkogeneesista johtuva maligniteetti (esim. leukemia, myelodysplasia).

### Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
Non-interventionaalinen PASS: Strimvelis-geeniterapian pitkäaikaisen turvallisuuden ja tehon tutkimiseksi myyntiluvan haltijan pitää tehdä pitkäaikainen, prospektiivinen, non-interventionaalinen seurantatutkimus käyttäen Strimvelis-hoitoa saaneiden ADA-SCID-potilaiden arkistoa. Tulokset on raportoitava. Myyntiluvan haltijan pitää seurata immunogeenisuusriskiä, insertionaalista mutageneesia ja onkogeneesia sekä maksatoksisuutta. Lisäksi pitää tarkastella angioedeeman ilmaantumista, anafylaktisia reaktioita, systeemisiä allergisia tapahtumia ja vaikeita haittavaikutuksia iholla FU jakson aikana erityisesti niillä potilailla, joilla vaste jäi vajaaksi ja jotka saivat ERT- tai SCT-hoitoa. Myyntiluvan haltijan pitää myös arvioida elossaoloaikaa, jonka aikana ei ilmaantunut interventiota.	Myyntiluvan haltijan pitää sisällyttää arkistosta saadut säännölliset seurantaraportit määräaikaisiin turvallisuuskatsauksiin ja laatia väliaikaisraportit joka toinen vuosi kunnes arkisto suljetaan. Arkistosta saadut väliaikaisraportit pitäätoimittaa viranomaisille joka toinen vuosi. Lopullinen kliininen raportti pitää toimittaa sen jälkeen, kun 50. potilas on ollut seurannassa 15 vuotta.

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Strimvelis 1–10 x 10<sup>6</sup> solua/ml, infuusioneste, dispersio.

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Autologinen CD34<sup>+</sup>-rikastettu solufraktio, joka sisältää CD34<sup>+</sup>-soluja, joihin on transduktoitu ihmisen adensiinideaminaasin (ADA) cDNA-sekvenssiä koodittava retrovirusvektori, pitoisuutena 1–10 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-solua/ml.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Muut aineet: natriumkloridi

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusioneste, dispersio.

Infuusiopussien lukumäärä:

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

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Vain autologiseen käyttöön.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP {DD MMM YY} {hh.mm}

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä 15–30 °C:ssa.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Tämä lääke sisältää muuntogeenisiä ihmissoluja.

Käyttämättömän lääkevalmisteen tai jättemateriaalin hävittämisessä on noudatettava paikallista, ihmisperäistä jätettä koskevaa ohjeistusta.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Fondazione Telethon ETS  
Via Varese 16/B  
00185 Rome  
Italia

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/16/1097/001

**13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT**

Lot:

Potilaan henkilötunnus:

Luovuttajan henkilötunnus (DIN):

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ei oleellinen.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**INFUUSIOPUSSI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Strimvelis 1–10 x 10<sup>6</sup> solua/ml, infuusioneste, dispersio.  
Laskimoon.

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP {DD MMM YY} {hh.mm}

**4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT**

Lot:  
Pussin nro:  
Potilaan henkilötunnus:  
Luovuttajan henkilötunnus (DIN):

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

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

**6. MUUTA**

Vain autologiseen käyttöön.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle tai hänestä huolehtivalle henkilölle

### Strimvelis 1–10 x 10<sup>6</sup> solua/ml, infuusioneste, dispersio

Autologinen CD34<sup>+</sup>-rikastettu solufraktio, joka sisältää CD34<sup>+</sup>-soluja, joihin on transdukoitu ihmisen adenosiinideaminaasin (ADA) cDNA-sekvenssiä koodittava retrovirusvektori

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista lapsesi mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsellesi annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää lapselle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Lääkäri antaa sinulle potilaskortin, joka sisältää lapsesi Strimvelis-hoitoa koskevia tärkeitä turvallisuustietoja. Lue se huolellisesti ja noudata siinä annettuja ohjeita.
- Pidä potilaan huomiokorttia aina mukana. Näytä se aina lääkärille tai sairaanhoitajalle, kun käytät lasta heidän vastaanotollaan tai jos lapsesi joutuu sairaalaan.

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Strimvelis on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsellesi annetaan Strimvelis-valmistetta
3. Miten Strimvelis annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Strimvelis-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Strimvelis on ja mihin sitä käytetään

Strimvelis kuuluu hoitomuotoihin, joista käytetään nimeä **geeniterapia**. Se valmistetaan erikseen jokaiselle potilaalle.

Strimvelis lääkevalmistetta käytetään vakavan **ADA-SCID**-sairauden (adenosiinideaminaasientsyymien (ADA) puutteesta johtuvan vaikean kombinoidun immuunivajauksen) hoitoon. Sitä käytetään, jos lapsellesi ei voida antaa luuydinsiirtoa, koska omassa perheessä ei ole sopivaa luovuttajaa.

ADA-SCID-tauti ilmenee, koska lapsesi immuunijärjestelmän verisoluihin on viallinen geeni. Tämän seurauksena solut eivät tuota tarpeeksi *adenosiinideaminaasientsyymiä (ADA)*. Tästä puolestaan seuraa, että lapsesi immuunijärjestelmä ei toimi normaalisti, eikä se pysty puolustamaan elimistöä infektioilta.

Strimvelis valmistetaan siten, että lapsesi luuytimen kantasoluja muunnetaan laboratorioissa siirtämällä niihin ADA-entsyymiä tuottava geeni. Kun näin muunnettuja soluja annetaan takaisin lapsellesi, ne voivat jakautua ja tuottaa erilaisia verisoluja, myös lapsesi immuunijärjestelmän soluja.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle (tai lapsellesi) annetaan Strimvelis-valmistetta

### Strimvelis ei sovi kaikille

Strimvelis-hoitoa ei pidä antaa lapsellesi jos:

- hän on **allerginen** tämän lääkkeen jollekin aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- hänellä on tai on ollut tietyn tyyppinen **syöpä**, josta käytetään nimeä *leukemia* tai *myelodysplasia*
- hänellä on todettu **HIV tai jokin muu infektio** (lääkäri kertoo tästä tarkemmin)
- hän on joskus aikaisemmin saanut **geeniterapiaa**.

### Varoitukset ja varotoimet

Soluperäisiä lääkevalmisteita (kuten Strimvelis-valmistetta) koskevia tietoja säilytetään sairaalassa 30 vuotta. Lastasi koskevat, säilytettävät tiedot ovat hänen nimensä ja lapsesi saaman Strimvelis-valmisteen eränumero.

Strimvelis on valmistettu varta vasten potilaan omista soluista. Sitä ei saa koskaan antaa kenellekään muulle.

Uuden geenin liittäminen DNA:han voi aiheuttaa leukemiaa. Yksi leukemiatapaus on havaittu yhdellä potilaalla useita vuosia Strimvelis-hoidon jälkeen. Siksi on tärkeää tarkkailla lasta leukemian oireiden varalta. Näitä ovat kuume, hengenahdistus, kalpeus, yöhikoilu, väsymys, turvonneet imusolmukkeet, toistuvat infektiot, verenvuototaipumus ja/tai mustelmien saaminen helposti tai hyvin pienet punaiset tai violetit ihonalaiset pisteet. Jos lapsellesi kehittyy jokin näistä oireista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Ennen Strimvelis-hoitoa lapsellesi annetaan muita lääkkeitä (kohdissa 3 ja 4 on lisätietoja näistä lääkkeistä ja niiden mahdollisista haittavaikutuksista).

Jos lapsellasi on aiemmin todettu hepatiitti C, häntä voidaan siitä huolimatta hoitaa tietyin ehdoin. Lääkäri keskustelee tästä tarvittaessa kanssasi.

Keskuslaskimokatetri on ohut joustava letku, jonka lääkäri asettaa suureen laskimoon. Näin saadaan pääsy lapsen verenkiertoon. Näiden letkujen riskinä ovat infektiot ja veritulppien muodostuminen. Lääkäri ja sairaanhoitajat tarkkailevat lastasi mahdollisen keskuslaskimokatetrin komplikaatioiden varalta.

Joillakin potilailla Strimvelis-hoito ei ole onnistunut. Nämä potilaat saivat vaihtoehtoisia hoitoja.

Hoidosta aiheutuu pieni infektioriski. Lapsesi lääkärit ja sairaanhoitajat tarkkailevat koko infuusion ajan merkkejä infektiosta ja hoitavat tarvittaessa infektiota.

Joillekin potilaille saattaa kehittyä autoimmunitteetti eli tila, jossa elimistössä syntyy immunireaktio omia soluja tai kudoksia vastaan (ks. kohta 4). Lapsesi lääkäri keskustelee tästä kanssasi tarvittaessa.

Hoidon jälkeen lapsesi ei saa enää koskaan luovuttaa verta, elimiä, kudoksia tai soluja. Tämä johtuu siitä, että Strimvelis on geeniterapiavalmiste.

### Jos Strimvelis-hoitoa ei voida saattaa loppuun

Joissakin tapauksissa suunniteltua Strimvelis-hoitoa ei ehkä voidakaan toteuttaa. Tähän voi olla useita eri syitä, kuten:

- solujen keräämiseen lapsesi luuytimestä lääkkeen valmistusta varten liittyy jokin ongelma
- oikeantyyppisiä soluja ei ole lapsesi kehossa otetussa kudoksessa riittävästi lääkkeen valmistamista varten
- lääke ei läpäise kaikkia laatutestejä
- lääkkeen toimittaminen lapsellesi hoitoa antavalle klinikalle on viivästynyt.

Ennen kuin lapsellesi annetaan Strimvelis-valmistetta, hänelle annetaan solusalpaajahoidon, jolla poistetaan lapsen luuydin. Jos Strimvelis-valmistetta ei voida antaa solusalpaajahoidon jälkeen tai jos muunnetut

kantasolut eivät kiinnity lapsesi elimistöön, lääkäri antaa lapsellesi korvaavia kantasoluja käyttäen ennen hoidon aloittamista kerättyjä ja varastoituja varasoluja (ks. myös kohta 3, *Miten Strimvelis annetaan*).

### Saatat tarvita myös muuta hoitoa

Strimvelis käy läpi lukuisia testejä ennen kuin sitä käytetään. Se annetaan potilaalle hyvin pian valmistamisen jälkeen, joten joitakin lopullisista testituloksista ei välttämättä ole saatu, kun lääke annetaan. Jos testeissä näkyy jotakin, mistä voisi olla haittaa lapsellesi, lääkäri antaa lapsellesi tarvittaessa soveltuvaa hoitoa.

### Muut lääkevalmisteet ja Strimvelis

**Kerro lääkärille**, jos lapsesi parhaillaan käyttää, on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä.

Lapsellesi ei saa antaa rokotteita, jotka sisältävät eläviä taudinaiheuttajia, kuutta viikkoa ennen esihoitolääkettä, joka valmistaa Strimvelis-hoitoon, eikä rokotetta saa antaa ennen kuin lapsesi immuunijärjestelmä on toipunut hoidon jälkeen.

### Strimvelis sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää 42–137 mg natriumia (ruokasuolan/pöytäsuolan toinen ainesosa) per annos. Tämä vastaa 2–7 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

## 3. Miten Strimvelis annetaan

Strimvelis annetaan tiputuksena (*infuusiona*) laskimoon. Sen saa antaa vain näihin hoitoihin erikoistuneessa sairaalassa, ja sen saa antaa vain ADA-SCID-potilaiden hoitoon ja tämäntyyppisten lääkkeiden käyttöön perehtynyt lääkäri.

**Ennen kuin Strimvelis-valmiste valmistetaan**, lääkäri tekee kokeita varmistaakseen, että lapsesi ei ole tiettyjen infektioiden kantaja (ks. kohta 2).

### Näytteitä otetaan kaksi

Lääkäri ottaa luuytimen soluista kaksi näytettä ennen suunniteltua hoitoa:

- **varanäyte** kerätään vähintään 3 viikkoa ennen Strimvelis-hoitoa. Tämä näyte varastoidaan, jotta se voidaan antaa korvaavina soluina, ellei Strimvelis-hoitoa voida antaa tai ellei se tehoa (ks. kohta 2, *Jos Strimvelis-hoitoa ei voida saattaa loppuun*).
- **hoitonäyte** kerätään 4–5 vuorokautta ennen Strimvelis-hoidon antamista. Tästä näytteestä tehdään Strimvelis-valmiste siirtämällä soluihin uusi geeni.

### Ennen Strimvelis-hoitoa ja hoidon aikana

Milloin	Mitä tehdään	Miksi
Vähintään 3 viikkoa ennen hoitoa	Kerätään kantasolujen varanäyte	varastoitavaksi varasoluina (ks. edellä)
Noin 4–5 vuorokautta ennen hoitoa	Kerätään kantasolujen hoitonäyte	Strimvelis-valmisteen valmistamista varten (ks. edellä)
3 vuorokautta ja 2 vuorokautta ennen hoitoa	Annetaan busulfaani-nimistä lääkettä 4 kertaa vuorokaudessa 2 vuorokauden ajan (yhteensä 8 annosta)	luuytimen valmistelemiseksi Strimvelis-hoitoa varten ja olemassa olevien kantasolujen poistamiseksi
Noin 15–30 minuuttia ennen hoitoa	Annetaan antihistamiinilääkettä	ehkäisemään elimistön reaktiota infuusioon
Strimvelis annetaan...	tiputuksena (infuusiona) laskimoon. Tämä kestää noin 20 minuuttia	



#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Strivelis-hoitoon liittyvien haittavaikutusten syynä on yliaktiiviseksi muuttunut immuunijärjestelmä, joka hyökkää elimistön omia kudoksia vastaan. Jotkin haittavaikutukset saattavat myös liittyä busulfaanilääkkeeseen, jota käytetään lapsesi luuytimen valmisteluun hoitoa varten; nämä on merkitty tähdellä (\*) alla olevassa listassa.

##### **Hyvin yleiset: Voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä:**

- nenän vuotaminen tai nenän tukkoisuus (*allerginen nuha*)
- hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet (*astma*)
- tulehtunut kutiseva iho (*atooppinen ihottuma, ekseema*)
- kuume
- kilpirauhasen vajaatoiminta (*hypotyreoosi*)
- korkea verenpaine (*hypertensio*)\*
- veren puna- tai valkosolujen väheneminen (*anemia, neutropenia*)\*
- kohonneet maksaentsyymiarvot\*
- verikoetulokset positiiviset *tumavasta-aineille ja sileälihasvasta-aineille* (tulokset saattavat viitata mahdolliseen autoimmunitettiin).

##### **Yleiset: Voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä:**

- punaiset tai sinipunaiset pisteet iholla, ihonalainen verenvuoto (*autoimmuuni trombosytopenia*)
- kilpirauhas-tulehdus (*autoimmuuni kilpirauhas-tulehdus*)
- vahingoittuneiden hermojen aiheuttama jalkojen ja käsien heikkous ja kipu (*Guillain-Barrén oireyhtymä*)
- maksatulehdus (*autoimmuuni hepatiitti*)
- verisolujen väheneminen (*autoimmuuni hemolyyttinen anemia, autoimmuuni aplastinen anemia*)
- positiiviset tulokset verikokeissa *neutrofilien sytoplasma vasta-aineille* (saattaa johtaa autoimmuunitulehdukseen ja verisuonten turpoamiseen sekä mahdollisesti lisääntyneisiin infektioihin)
- leukemia.

Jos sinulla on kysyttävää oireista tai haittavaikutuksista tai jos jokin oire huolestuttaa sinua, keskustele lapsesi lääkärin kanssa.

##### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän](#) kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

#### 5. Strimvelis-valmisteen säilyttäminen

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain lääkäreille.**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksen ja infuusiopussin etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ja kellonajan jälkeen (EXP).

Säilytä 15–30 °C:ssa.

Tämä lääke sisältää geneettisesti muunneltuja ihmisen soluja. Käyttämätön lääkevalmiste ja jättemateriaali on hävitettävä paikallisten ihmisperäisten jätteiden käsittelyä koskevien ohjeiden mukaisesti. Koska tämän lääkevalmisteen antaa kokenut lääkäri, hän vastaa valmisteen oikeasta hävittämisestä. Näin menetellen suojellaan luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Strimvelis sisältää

- Vaikuttava aine on autologinen (potilaan oma) CD34<sup>+</sup>-rikastettu solufraktio, joka sisältää CD34<sup>+</sup>-soluja, joihin on transdukoitu ihmisen adenosinideaminaasin (ADA) cDNA-sekvenssiä koodittava retrovirusvektori. Pitoisuus on 1–10 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup>-solua/ml.
- Toinen aine on natriumkloridi (*Ks. kohta 2. Strimvelis sisältää natriumia*).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Strimvelis on samea tai kirkas, väritön tai vaaleanpunainen infuusioneste, soludispersio, joka toimitetaan yhdessä tai useammassa infuusiopussissa. Infuusiopussit ovat suljetussa ulkopakkauksessa.

### Myyntiluvan haltija

Fondazione Telethon ETS  
Via Varese 16/B  
00185 Rome  
Italia

### Valmistaja

AGC Biologics SpA  
58 Via Olgettina  
20132  
Milano  
Italia

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV.**

### Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

---

### Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

#### Lääkettä käsiteltäessä tai annettaessa huomioon otettavat varotoimet

Strimvelis-valmistetta käsittelevien terveydenhoitoalan ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä suojakäsineitä, -vaatteita ja -laseja) mahdollisten tartuntatautien välttämiseksi.

Strimvelis toimitetaan suoraan siihen lääketieteelliseen yksikköön, jossa infuusio annetaan. Infuusiopussi on suljetun ulkopakkauksen sisällä. Pusseja on säilytettävä ulkopakkauksessa, kunnes ne ovat käyttövalmiita.

Strimvelis on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön. Ennen infuusiota on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa infuusiopuss(e)ihin ja/tai ulkopakkaukseen merkittyjä keskeisiä yksilöllisiä potilastietoja.

Infuusiopussia ravistetaan varovasti, jotta mahdolliset soluaggregaatit hajoavat, ja valmiste annetaan käyttäen verensiirtolaitteistoa, jossa on suodatin mahdollisten jäljelle jääneiden soluaggregaattien poistamiseksi.

Lääkevalmistetta hävitettäessä huomioon otettavat varotoimet

Käyttämättömän lääkevalmisteen tai jätemateriaalin hävittämisessä on noudatettava paikallista, ihmisperäistä jätettä koskevaa ohjeistusta. Kaikkea materiaalia, joka on ollut kontaktissa Strimvelis-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on käsiteltävä mahdollisena infektiójätteenä, ja se on hävitettävä paikallisten bioturvallisuusohjeiden mukaisesti.

Vahingossa tapahtuva altistuminen

Vahinkoaltistumista Strimvelis-valmisteelle on vältettävä. Ihmisperäistä jätettä koskevaa paikallista ohjeistusta on noudatettava vahinkoaltistumisen tapahduttua. Toimenpiteisiin saattavat kuulua kontaminoituneen ihon peseminen ja kontaminoituneen vaatetuksen poistaminen.

Työtasot ja materiaalit, jotka ovat saattaneet olla kosketuksissa Strimvelis-valmisteen kanssa, on puhdistettava sopivalla desinfiointiaineella.