

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Waskyra 2-10 × 10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 2.1 Общо описание

Waskyra (етуветидиген автотемцел) е генетично модифицирана, автоложна, обогатена с CD34⁺ клетки популация, която съдържа хемопоеични стволови и прогениторни клетки (HSPC), трансдуцирани *ex vivo* с лентивирусен вектор, експресиращ човешкия ген на синдрома на Wiskott-Aldrich (WAS).

2.2 Качествен и количествен състав

Всеки инфузионен сак Waskyra за конкретен пациент съдържа етуветидиген автотемцел (etuvetidigene autotemcel), концентрацията на който зависи от произведената партида генетично модифицирана, автоложна, обогатена с CD34⁺ клетки популация.

Лекарственият продукт е опакован в един или повече инфузионни сакове, съдържащи инфузионна дисперсия от 2–10 × 10⁶ клетки/ml жизнеспособна, обогатена с CD34⁺ клетки популация, , суспендирана в криоконсервиращ разтвор.

Всеки инфузионен сак за конкретен пациент съдържа 10 до 20 ml инфузионна дисперсия.

Информацията относно количеството лекарствен продукт, включително концентрацията в зависимост от партидата и броя на инфузионните сакове, които трябва да се приложат, е представена в информационния лист за партидата (LIS), който придружава лекарствения продукт за лечение.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 3,5 mg натрий на ml и 55 mg диметилсулфоксид (ДМСО) на ml (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионна дисперсия.

Прозрачна до леко мътна, безцветна до жълта или розова дисперсия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Waskyра е показан за лечение на пациенти на възраст 6 месеца и по-големи със синдром на Wiskott-Aldrich (WAS), които имат мутация в гена WAS, за които е подходяща трансплантация на хемопоетични стволови клетки (ХСК) и за които няма подходящ донор на хемопоетични стволови клетки, съвместим по човешки левкоцитен антиген (HLA).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Waskyра трябва да се прилага в сертифициран медицински център от лекар с опит в трансплантацията на ХСК и обучен в прилагането на лекарствения продукт и грижите за пациенти, лекувани с него.

Преди да се започне мобилизация, афереза и кондициониране с намалена интензивност, трябва да се потвърди, че трансплантацията на хемопоетични стволови клетки (ХСК) е подходяща за пациента.

Лекарите трябва да се позоват на КХП на лекарствените продукти, използвани за предварително лечение, мобилизация на периферна кръв и кондициониране, за да осигурят подходящите насоки на пациента.

Дозировка

Waskyра е предназначен само за автоложна употреба и трябва да се прилага еднократно (вж. точка 4.4).

Лечението се състои от единична доза за инфузия, която съдържа дисперсия на жизнеспособни CD34⁺ клетки в един или повече инфузионни сакове.

Дозата Waskyра, която трябва да се приложи, се определя въз основа на телесното тегло на пациента към момента на инфузията.

Минималната препоръчителна доза е 7×10^6 CD34⁺ клетки/kg телесно тегло.

Максималният обем Waskyра, който трябва да се приложи, трябва да остане < 20 % от изчисления плазмен обем на пациента (вж. точка 4.4 и точка 6.6).

Вижте придружаващия информационен лист за партидата (LIS) за допълнителна информация относно дозата.

Предварително лечение и кондициониране

Лекуващият лекар трябва да потвърди, че прилагането на автоложна генна терапия с HSPC е клинично подходящо за пациента, преди да се започне лечение с ритуксимаб и кондициониране (вж. точка 4.4).

Кондиционирането не трябва да започва, докато пълният комплект инфузионен(ни) сак(ове), съставляващи дозата Waskyра, не бъде получен и съхраняван в центъра на приложение, и не бъде потвърдено наличието на резервно събиране.

Мобилизация на периферна кръв и афереза

Автоложните CD34⁺ клетки се изолират от мобилизирана периферна кръв. Това се извършва чрез процедура(и) на афереза след мобилизация на периферна кръв.

За да се получат CD34+ клетки за производство на лекарствени продукти и за автоложни резерви, пациентите трябва да преминат през мобилизация на хемопоеични стволови и прогениторни клетки (HSPC) с гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) и плериксафор, последван от левкофереза.

За производството на лекарствен продукт се препоръчва общ целеви показател за събиране на HSPC от 40×10^6 CD34+ клетки/kg. В допълнение към това най-малко 3×10^6 CD34+ клетки/kg трябва да бъдат събрани като автоложен резерв. Резервните клетки могат да бъдат събрани или чрез афереза на мобилизирана периферна кръв, или чрез събиране на костен мозък.

Предварително лечение с ритуксимаб и схема на кондициониране с намалена интензивност

Бусулфан и флударабин са препоръчителните лекарствени продукти за кондициониране.

	Дни преди инфузията на лечението	Схема на дозиране	Доза
Ритуксимаб	Ден 22 (+/- 1 ден)	Препоръчва се инфузия на единична доза i.v. ритуксимаб, моноклонално антитяло анти-CD20, на 22-я ден (+/- 1 ден) преди инфузията на Waskyга, с цел да се изчерпят В-клетките преди лечението. Скоростта на инфузията съответства на кратката характеристика на продукта (КХП) За да се намали появата на потенциални нежелани реакции, инфузията с ритуксимаб трябва да се предшества от подходяща премедикация с i.v. антихистамин, парацетамол и стероиди, съгласно стандартните процедури. Те трябва да се повторят след 6 часа.	375 mg/m ²
Бусулфан	От ден 4 до ден 2	На пациентите ще бъдат прилагани дози бусулфан i.v. въз основа на телесното тегло. Планирано е пациентите да получат общо 8 дози, прилагани на всеки 6 часа от ден -4 до ден -2. Ако таргетната AUC 48 000 ng/ml*h (± 10 %) не се постигне с 8 дози, могат да се приложат допълнителни дози. Прилагането на дозата ще бъде спряно, ако таргетната AUC бъде достигната преди осмата доза. Коригирането на дозата се извършва в съответствие с ФК нива на бусулфан, за да се постигне таргетна кумулативна AUC 48 000 ng/ml*h (± 10 %).	Началната доза бусулфан се определя въз основа на теглото на пациента по следната схема: • 1 mg/kg/доза (< 9 kg); • 0,2 mg/kg/доза (9—16 kg); • 1,1 mg/kg/доза (> 16—23 kg); • 0,95 mg/kg/доза (> 23—34 kg); • 0,8 mg/kg/доза (> 34 kg). Следващите дози бусулфан трябва да бъдат изчислени въз основа на фармакокинетични (ФК) проби и да бъдат съответно коригирани. ФК анализ на бусулфан трябва да се извърши чрез серийно вземане на кръвни проби преди и след инфузията на най-малко две отделни дози,

		Клетъчната инфузия на Waskyга ще бъде планирана така, че да позволи време за очистване най-малко 24 часа от последната доза бусулфан.	обикновено първата и петата доза. Трябва да се обърне специално внимание на дозирането на бусулфан, за да се постигне таргетната кумулативна AUC 48 000 ng/ml*h ($\pm 10\%$). Трябва да се извърши корекция на дозата, ако общата прогнозна стойност на AUC показва повече от 10 % отклонение. от таргетната стойност (общата прогнозна AUC е $< 43\,200\text{ ng/ml}\cdot\text{h}$ или $> 52\,800\text{ ng/ml}\cdot\text{h}$). Броят на дозите бусулфан може да бъде намален, ако кумулативната прогнозна стойност на AUC е твърде висока.
Флударабин	Ден 4 и ден 3	Флударабин се прилага i.v. веднъж дневно в ден -4 и ден -3. Скоростта на инфузията трябва да съответства на кратката характеристика на продукта (КХП) за флударабин.	30 mg/m ² /ден
C = площ под кривата; i.v. = интравенозно; ФК = фармакокинетичен; m ² = квадратен метър			

Превенция и контрол на инфекциите по време на предварителното лечение

Трябва да се обмисли профилактична и емпирична употреба на антиинфекциозни средства (бактериални, гъбични, вирусни) при профилактиката и лечението на инфекции, особено по време на неутропеничния период след кондиционирането (вж. точка 4.4). По време на хоспитализацията трябва да се прилагат мерки за контрол на инфекциите и процедури за изолиране в съответствие с местните стандарти.

Премедикация

Препоръчва се антиалергични лекарствени продукти, например интравенозен хлорфенирамин, да се прилагат 15—30 минути преди инфузията на Waskyга, за да се намали възможността за алергична реакция, свързана с инфузията.

Специални популации

Старческа възраст

Waskyга не е проучен при пациенти на възраст > 65 години.

Пациенти, серопозитивни за човешки имунодефицитен вирус (HIV), вирус на хепатит В (HBV) или вирус на хепатит С (HCV)

Waskyра не е проучван при пациенти с HIV-1, HIV-2, активен HBV или активен HCV. Преди събирането на клетки за производство пациентите трябва да бъдат изследвани за HIV-1, HIV-2, HBV и HCV и всякакви други инфекциозни агенти в съответствие с местните указания.

Пациенти със сериозни хематологични разстройства

Waskyра не е проучван при пациенти с доказателства за миелодисплазия, цитогенетични промени, характерни за миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия или други сериозни хематологични нарушения. При тези пациенти не се препоръчва лечение с Waskyра.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Waskyра при пациенти на възраст < 6 месеца все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Waskyра е предназначен само за интравенозна инфузия.

Преди инфузията на Waskyра трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съвпада с важните уникални данни за пациента върху етикетите на инфузионния(те) сак(ове) на Waskyра и придружаващата документация. Когато е необходим повече от един сак Waskyра, саковете с лекарствения продукт трябва да се вливат един по един. Общият брой на инфузионните сакове, които трябва да се приложат, също трябва да бъде потвърден със специфичните за пациента данни в информационния лист за партидата (LIS) (вж. точка 4.4).

Инфузията на Waskyра ще бъде планирана така, че да се осигури време за почистване най-малко 24 часа от последната доза бусулфан.

Времето на размразяване и инфузия на Waskyра трябва да бъде координирано. Времето на започване на инфузията трябва да се потвърди предварително и да се адаптира спрямо размразяването, така че когато пациентът е готов за инфузия, Waskyра да бъде наличен за инфузия. Препоръчва се Waskyра да се приложи незабавно след като размразяването приключи, за да се запази жизнеспособността на клетките в продукта. Приложението трябва да бъде завършено в рамките на 2 часа от момента на размразяване.

Приложение

Приложете продукта като интравенозна инфузия чрез централен венозен катетър. Когато се предоставя повече от един сак Waskyра, саковете с лекарствения продукт трябва да се размразяват един по един.

Всеки сак трябва да се влива със скорост на инфузията, която не надвишава 5 ml/kg/h, в рамките на около 30 минути. Препоръчителният комплект за приложение се състои от комплект за кръвопреливане, оборудван с филтър от 200 µm.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно преди, по време на инфузията и след нея. Жизнените показатели (кръвно налягане, пулс и кислородна сатурация) и появата на какъвто и да е симптом трябва да се проверяват на всеки десет минути по време на инфузията и на всеки час в продължение на 3 часа след инфузията (вж. точка 4.4).

Пациентите трябва да бъдат проследявани редовно чрез изследване на пълна кръвна картина в продължение на най-малко 6 седмици след инфузията или до възстановяване на хемопоезата, а инфекциите да се лекуват съгласно стандартните насоки и медицинска преценка (вж. точка 4.4).

За подробни указания относно приготвянето, приложението, мерките, които трябва да се предприемат в случай на случайна експозиция, и изхвърлянето на Waskyра, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Предходно лечение с генна терапия с хемопоеични стволови клетки или с алогенна трансплантация на HSC с доказателства за остатъчни клетки от донор.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Трябва да се прилагат изискванията за проследимост на лекарствени продукти за модерни терапии на основата на клетки. За да се осигури проследимост, името на продукта, партидният номер и името на лекувания пациент трябва да се съхраняват за период от 30 години след датата на изтичане на срока на годност на продукта.

Автоложна употреба

Waskyra е предназначен само за автоложна употреба и при никакви обстоятелства не трябва да се прилага на други пациенти. Waskyra не трябва да се прилага, ако информацията върху етикетите на продукта и информационния лист за партидата (LIS) не съвпада с идентификаторите на пациента.

Нежелани реакции, свързани с възрастта

Препоръчително е генната терапия да се прилага в по-ранна възраст. Рискът от автоимунитет преди генната терапия, както и рискът от непълно възстановяване на клиничния автоимунитет след генна терапия изглеждат по-високи във възрастовата група > 5 години. Освен това може да се наложи по-възрастни пациенти да бъдат внимателно изследвани за състояния, които може да предполагат по-висок риск от нежелани реакции при кондиционирането.

Мобилизация, ритуксимаб и подготвителни лекарствени продукти

Предупрежденията и предпазните мерки за мобилизацията, ритуксимаб и подготвителните лекарствени продукти трябва да бъдат разгледани преди планиране на събирането на клетките за производство.

Усложнения при централен венозен катетър (ЦВК)

Инфекции и кървене, свързани с използването на ЦВК, са съобщавани в клинични изпитвания (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за потенциални инфекции и усложнения, свързани с катетъра.

Свръхчувствителност и реакции, свързани с инфузията

Известно е, че диметилсулфоксид (ДМСО), едно от помощните вещества на Waskyra, може да причини сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно по време на инфузията и след нея. Жизнените показатели (кръвно налягане, пулс и кислородна сатурация) и появата на симптоми от всякакъв характер трябва да бъдат наблюдавани преди началото на инфузията, приблизително веднъж на десет минути по време на инфузията и на всеки час в продължение на 3 часа след инфузията.

Преди инфузията трябва да се гарантира, че общият обем на прилагания ДМСО трябва да остане < 1 % от изчисления плазмен обем на пациента. Поради това максималният обем Waskyra, който трябва да се приложи, трябва да остане < 20 % от изчисления плазмен обем на пациента (вж. точка 6.6).

Продължителна цитопения и неуспешно присаждане

Пациентите могат да проявят тежки цитопении, включително тежка неутропения, дефинирана като абсолютен брой неутрофили (ANC) < 500 / μ l, в продължение на няколко седмици след подготовка с намалена интензивност на кондициониране и инфузия с Waskyra. Пациентите трябва да бъдат проследявани редовно чрез изследване на пълна кръвна картина в продължение на най-малко 6 седмици след инфузията или до възстановяване на хемопоезата а инфекциите да се лекуват, съгласно стандартните насоки и медицинска преценка. Поддържащото кръвопреливане на облъчени еритроцити (еритроцитна маса) и тромбоцити следва да се извършва в съответствие с медицинската преценка и практиката в лечебното заведение.

Неприхващането на присадката е потенциално важен риск, определен като непостигане на абсолютен брой неутрофили (ANC) > 500 клетки/ μ l, свързан с липса на доказателства за възстановяване на костния мозък (т.е. хипоклетъчен костен мозък), до ден 60 след инфузията на Waskyra. В случай на продължаваща неутропения, трябва да се започне лечение с G-CSF, за да се стимулира възстановяването на костния мозък, или по-рано, въз основа на медицинска преценка. Ако неприхващането на присадката и неутропенията не отзвучат въпреки използването на гранулоцит-колониостимулиращ фактор, се препоръчва прилагане на нетрансдуцирани резервни автоложни стволови клетки.

Предаване на инфекциозен агент

Въпреки че Waskyra е тестван за стерилност и микоплазми, съществува риск от предаване на инфекциозни агенти. Поради това медицинските специалисти, които прилагат Waskyra, трябва да наблюдават пациентите за признаци и симптоми на инфекции след лечението, и при необходимост да ги лекуват по подходящ начин.

Серологично изследване

Всички пациенти трябва да бъдат изследвани за HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV и микоплазма преди мобилизацията, за да се гарантира приемането на клетъчния изходен материал за производството на Waskyra.

Повлияване на изследването за HIV

Поради ограничени на брой и къси участъци с идентична генетична информация при лентивирусния вектор, използван за създаване на Waskyra, и HIV, някои тестове за HIV, базирани на нуклеинова киселина (nucleic acid tests ,NAT), могат да дадат фалшиво положителни резултати.

Пациентите, на които е приложен Waskyra, е вероятно да получат положителен резултат при тестовете за HIV чрез полимеразно-верижна реакция (PCR) поради вмъкването на провирус от лентивирусен вектор, което води до фалшиво положителен резултат за HIV. Поради това пациентите, които са приели Waskyra, не трябва да бъдат изследвани за HIV инфекция чрез използване на анализ, базиран на PCR.

Антиретровирусна употреба

Пациентите не трябва да приемат антиретровирусни лекарствени продукти най-малко един месец преди мобилизацията и най-малко 7 дни след инфузията с Waskyra (вж. точка 4.5). Ако пациентът се нуждае от антиретровирусно лечение след експозиция на HIV/HTLV, започването на лечението с Waskyra трябва да се отложи, докато не бъдат извършени тест Western blot за HIV/HTLV и тест за вирусно натоварване 6 месеца след експозицията.

Риск от инсерционна онкогенеза

Съществува теоретичен риск от левкемия или лимфом след лечение с Waskyра. В случай на съмнение или потвърждение за злокачествено заболяване трябва да се свържете с притежателя на разрешението за употреба за подробни указания относно вземането на проби за анализ на мястото на интеграция на вектора (ISA) и тестване на клоналната пролиферация (вж. контролния списък за изследване на злокачествени заболявания и данните за контакт с притежателя на разрешението за употреба в средствата за обучение/съвети за безопасност).

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

Пациентите, лекувани с Waskyра, не трябва да даряват плазма, кръв, органи, тъкани и клетки за трансплантация никога в бъдеще. Тази информация е предоставена в картата на пациента, която трябва да му се даде след лечението.

След приложение на Waskyра

След инфузията трябва да се спазват стандартните процедури за лечение на пациентите след трансплантация на HSPC.

Вирусното натоварване по отношение на цитомегаловирус (CMV), вирус на Епщайн-Бар (EBV), херпес симплекс вирус 6 (HSV6) и аденовирус се определя ежеседмично чрез полимеразна верижна реакция (PCR) върху периферна кръв до ден + 90. Ако стойностите са неколккратно отрицателни, интервалът на тестване може да бъде удължен след ден + 90. Ако пациентът е положителен за CMV, ще се прилага превантивна терапия с ганцикловир, валганцикловир или фоскарнет в съответствие с местните стандарти.

Ще бъде приложена превантивна терапия с ритуксимаб, ако пациентът е положителен за EBV преди или след генна терапия в случай на многократно повишаване на вирусното натоварване на EBV съгласно местните стандарти.

Нивото на имуноглобулин G в серума трябва да се поддържа над 5 g/l, за да се предотвратят потенциални инфекции, свързани с тежка хипогамаглобинемия в резултат от свързана с болестта имунна недостатъчност, приложението на ритуксимаб и кондиционирането.

Всички кръвни продукти, необходими след инфузията на Waskyра, трябва да бъдат облъчени.

Дългосрочно проследяване

Очаква се пациентите, на които се прилага Waskyра, да бъдат включени в проучване след получаване на разрешение и трябва да бъдат проследявани активно до 15 години след инфузията. Лекуващите лекари следва да планират годишни клинични оценки (включително хематология, биохимия и наблюдение за злокачествени заболявания) в съответствие с договореното проучване за безопасност след получаване на разрешение.

Средства за обучение/съвети за безопасност

На медицинските специалисти, участващи в лечението с Waskyра на пациенти с WAS, на пациентите и/или техните родители/полагащи грижи лица ще бъдат предоставени средства за обучение/съвети за безопасност с цел да се улесни информираното вземане на решения от страна на медицинските специалисти и пациентите, родителите/полагащите грижи лица въз основа на известните ползи и рискове от Waskyра и да се сведе до минимум рискът за пациентите.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 3,5 mg натрий на ml.

При възрастни това може да варира между 35 - 560 mg натрий на доза в зависимост от обема на лекарствения продукт. Това количество е еквивалентно на 2 до 28 % от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Теоретичното съдържание на натрий в лекарствения продукт при педиатрична популация може да варира между 2,3 и 56 % от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием за деца, но този процент може да варира в зависимост от теглото, възрастта и обема на лекарствения продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Трябва да бъде разгледано взаимодействие от типа лекарство-лекарство на лекарствените продукти за мобилизация и миелоаблативно кондициониране.

Пациентите не трябва да приемат антиретровирусни лекарствени продукти в периода от най-малко един месец преди мобилизацията до най-малко 7 дни след инфузията на Waskyra (вж. точка 4.4).

Живи ваксини

Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини по време на и след лечение с Waskyra не е проучена. Не се препоръчва ваксинация с живи вирусни ваксини в продължение на 6 седмици преди да се приложи кондициониращото лекарство за подготовка за лечение с Waskyra, нито след лечение, до завършване на имунната реконституция след лечението с Waskyra.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват клинични данни от употребата на Waskyra при бременни жени. Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието при животни с етуветидиген автотемцел.

Отрицателният резултат от серумния тест за бременност трябва да бъде потвърден преди началото на всеки цикъл на мобилизация и повторно потвърден преди миелоаблативно кондициониране.

Жените с детероден потенциал и мъжете, способни да станат бащи, трябва да използват ефективни методи за контрацепция от началото на мобилизацията до най-малко 6 месеца след прилагането на миелоаблативно кондициониране. Направете справка и с кратката характеристика на продукта за мобилизацията, предварителното лечение и лекарствените продукти за миелоаблативно кондициониране.

Кърмене

Не е известно дали Waskyra се екскретира в кърмата или се прехвърля на кърмачето. Липсват данни.

Кърменето трябва да се преустанови по време на кондиционирането и приложението на Waskyra поради потенциалните рискове, свързани с кондиционирането.

Решението за кърмене след лечението с Waskyра трябва да бъде обсъдено с лекуващия лекар, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето спрямо всички потенциални нежелани събития от Waskyра или от основното заболяване.

Фертилитет

Липсват данни относно ефектите на Waskyра върху човешкия фертилитет. Ефектите върху мъжкия и женския фертилитет не са оценявани в проучвания върху животни. Налични са данни за риска от безплодие при миелоаблативно кондициониране. Поради това се препоръчва да се разгледат възможности за запазване на фертилитета, като криоконсервация на сперма или яйцеклетки преди лечението, ако е възможно.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Waskyра не повлиява способността за шофиране и работа с машини. Трябва да се вземе предвид ефектът от средствата за мобилизация и средствата за миелоаблативно кондициониране върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Лечението с Waskyра се предшества от медицински интервенции, а именно събиране на хемопоетични стволови клетки чрез мобилизиране на периферна кръв с G-CSF с плериксафор, последвано от афереза, предварително лечение с ритуксимаб (анти-CD20 моноклонално антитяло) и кондициониране с намалена интензивност, които носят свои собствени рискове. При оценката на безопасността на лечение с Waskyра трябва да се вземат предвид профилът на безопасност и информацията за лекарствените продукти, използвани за мобилизация на периферна кръв, предварително лечение и кондициониране с намалена интензивност, в допълнение към рисковете, свързани с генната терапия.

Нежеланите реакции се дължат на режим на кондициониране преди лечението (включително мобилизация/левкоафереза) и условията на мястото на приложение (инфекция, свързана с устройството, кръвоизлив на мястото на катетъра, който се съобщава много често).

Табличен списък на нежеланите реакции

Безопасността на Waskyра е оценена при 28 пациенти с WAS. Медианата на продължителност на проследяването е 5,67 години (диапазон: 0,37—13,26 години).

Като се има предвид малката популация пациенти, нежеланите реакции в таблицата по-долу не дават пълна представа за естеството и честотата на тези събития.

Нежеланите реакции са изброени по-долу според класификацията по системно-органен клас на MedDRA и по честота. Честотите са определени като: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$).

Таблица 1 Нежелани реакции, свързани с мобилизация/афереза и предшестващо лечение (G-CSF ± плериксафор, ритуксимаб)

Системо-органен клас	Много чести	Чести
Инфекции и инфестации		Инфекция с <i>Aspergillus</i> Грип Инфекции на пикочните пътища Псевдомонален сепсис Аспирационна пневмония

Системо-органен клас	Много чести	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност към лекарството
Стомашно-чревни нарушения	Стоматит	Коремна болка Хеморагична диария Кървене от горната част на стомашно-чревния тракт Подуване на устните
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Пирексия

Таблица 2 Нежелани реакции, приписвани на схема на кондициониране с намалена интензивност (бусулфан и флударабин)

Системо-органен клас	Много чести	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система		Неутропения Тромботична микроангиопатия
Съдови нарушения		Шок
Стомашно-чревни нарушения	Стоматит	Повръщане Афтозна язва
Хепатобилиарни нарушения		Венооклузивна болест на черния дроб
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Уртикария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Възпаление на лигавица
Изследвания		Повишени чернодробни ензими
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Трансфузионна реакция

Много често съобщавани реакции на мястото на приложение са: инфекции, свързани с устройството, и кръвоизлив на мястото на катетъра.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Липсват данни от клинични изпитвания за предозиране на Waskyra.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: все още не е определена, АТС код: все още не е определен

Механизъм на действие

Етуветидиген автотемцел е генна терапия с *ex vivo* генетично модифицирани автоложни CD34⁺ хемопоеични стволови и прогениторни клетки. Автоложните CD34⁺ хемопоеични стволови и прогениторни клетки (HSPC) се обогатяват от мобилизирана периферна кръв от пациента и се трансдуцират с лентивирусен вектор (LVV), който въвежда едно или повече копия от комплементарна дезоксирибонуклеинова киселина (копиДНК) на човешкия синдром на Wiskott-Aldrich (WAS) в генома на клетката, като помага на генетично модифицираните клетки да експресират функционален протеин WAS. След приложение генетично модифицираните клетки се интегрират и репопулират в хемопоеичния компартимент. Тези генетично модифицирани клетки, съдържащи коригирания протеин WAS (WASP), се диференцират и произвеждат биологично активни лимфоидни и миелоидни прогенитори, чието потомство експресира протеина WAS.

Клинична ефикасност

Ефикасността на Waskyra е оценена в клинична програма за разработване, която включва данни от общо 27 пациенти, лекувани в клинично изпитване с прясно приготвен лекарствен състав (n = 8), клинично изпитване с криоконсервиран лекарствен състав (n = 10) и пациенти, лекувани с прясно приготвен лекарствен състав в рамките на програма за състрадателна употреба (compassionate use program, CUP) и болнични изключения (Hospital Exemptions, HE), наричани заедно „Програма за разширен достъп“ (as Expanded Access Program, EAP) (HE, n = 3; и CUP, n = 6).

Проучване OTL-103-4

Основните доказателства за ефикасността са от това клинично изпитване, при което 10 пациенти са лекувани с етуветидиген автотемцел. Всички 10 участници са преминали проследяване поне след 2 години, като осем участници са преминали проследяване след 3 години. Шестима участници са преминали посещение за проследяване след 5 години.

Пациентите са били подходящи, ако са имали диагноза WAS, определена чрез генетична мутация, и поне един от следните критерии: а) тежка мутация WAS, б) липса на експресия на протеина на синдрома на Wiskott-Aldrich (WASP), в) тежък клиничен скор (клиничен скор по Zhu ≥ 3) и липса на донор с идентичен човешки левкоцитен антиген за трансплантация на ХСК.

Генната мутация WAS е класифицирана като тежка при всички участници с изключение на един, за който тежестта на мутацията не е известна. Всички участници са имали анамнеза за епизоди на кървене, рецидивираща инфекция и заболявания на кожата.

От проучванията са изключени пациенти с краен стадий на органна дисфункция, тежка активна инфекция, която не се повлиява от лечение или друго тежко заболяване или клинично състояние, злокачествена неоплазия (с изключение на локален рак на кожата) или документирана анамнеза за наследствен синдром на рак; миелодисплазия, цитогенетични промени, характерни за миелодиспластичен синдром и остра миелоидна левкемия, или други сериозни хематологични заболявания.

От проучванията са изключени пациенти с предходна алогенна трансплантация на ХСК с доказателства за остатъчни клетки с произход от донора или предишна GT, както и пациенти с документирана инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV) (положителна РНК на HIV и/или анти-p24 антитела).

Резултати

Първична крайна точка

Първичните крайни точки са били годишната честота на тежки инфекции от 6 до 18 месеца след GT в сравнение с 1 година преди GT и годишната честота на умерени и тежки кръвоизливи до 1 година след GT в сравнение с 1 година преди GT. Процентът на събитията е изчислен като брой събития през отделните човекогодини наблюдение.

Тежки инфекции: Средногодишният процент на тежки инфекции намалява от 2,40 на човекогодина наблюдение (person-year of observation, PYO) през 12-те месеца преди инфузията на Waskyra до 0,20 на PYO през 6—18-те месеца след Waskyra. Всички тежки инфекции са от степен 3 съгласно Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE).

Умерени и тежки епизоди на кървене: Комбинираната годишна честота на умерени и тежки събития, свързани с кървене, е намаляла от 0,90 събития на PYO през 12-те месеца преди инфузията с Waskyra до 0,30 събития на PYO през първите 12 месеца след Waskyra. При един пациент е съобщено за едно тежко събитие на кървене (хеморагична диария) в рамките на > 3 години.

Основни вторични крайни точки за ефикасност:

Обща преживяемост: Всичките 10 участници са били живи със средна продължителност на проследяване 5,02 години (в диапазона 2,32—5,43 години).

Годишен процент на тежки инфекции и умерени и тежки епизоди на кървене на 2-та и 3-та година след лечението

Годишната честота на тежките инфекции е намаляла от 2,40 на човекогодина наблюдение (PYO) през 12-те месеца преди инфузията до 0,10 на PYO през 1-та и 2-та година след инфузията и до 0 през 2-та и 3-та година след Waskyra.

Комбинираната годишна честота на умерени и тежки случаи на кървене намалява от 0,90 събития на PYO през 12-те месеца преди инфузията до 0,20 събития на PYO през 1-та и 2-та година след Waskyra и 0 събития на PYO през 2-та и 3-та година след Waskyra.

Интегриран анализ на всички лекувани пациенти

Извършен е интегриран анализ на данните от двете клинични изпитвания (TIGET-WAS и OTL-103-4) и пациентите, лекувани в EAP, за да се оцени цялостната клинична ефикасност на Waskyra. Популацията за този анализ включва всичките 27 участници, които са включени и лекувани с Waskyra.

Характеристики на пациента

В общата популация за интегрирания анализ възрастта на участниците към момента на GT варира от 1,0 до 35,1 години. Осемнадесет участници са на възраст < 5 години, а девет са ≥ 5 години, от които двама възрастни, включени в EAP. В зависимост от проучването, възрастовият диапазон е бил 1,1—12,4 години в проучването Tiget-WAS, 1—9 години в OTL-103-4 и 1,4—35,1 години в EAP.

Генната мутация на WAS е класифицирана като тежка при 22 участници и с неизвестна тежест при останалите петима участници. Двадесет и шест участници са имали тежки клинични характеристики на WAS със скор по Zhu ≥ 3,0 на изходното ниво, а за един участник с по-леки клинични характеристики (скор по Zhu от 2,0) е установено, че има тежка мутация на WAS.

Приложение на Waskyra

Приложените дози варират между 7,0 и 31,0 CD34+ клетки 10⁶/kg. Медианата на дозата в изпитването TIGET-WAS е по-ниска, отколкото в изпитването OTL-103-4 и EAP. При 5 участници в TIGET-WAS клетъчен източник за лекарствения продукт за GT е получен от събиране на костен мозък. Мобилизираната периферна кръв, от която се получават по-голям

брой клетки, е източникът на CD34+ клетки при останалите пациенти в TIGET-WAS и в изпитването OTL-103-4 и EAP.

Резултати

Първични крайни точки

Първичните крайни цели за интегрирания анализ са общата преживяемост и процентът на тежките инфекции и процентът на умерените и тежките случаи на кървене.

Обща преживяемост: Като цяло продължителността на проследяването при всички 26 преживели участници варира от 2,31 до 13,26 години. Общ процент на преживяемост 96 % (95 % CI: 82—99 %) е наблюдаван след лечението с Waskyга. Един възрастен участник, лекуван в EAP, умира в резултат на фатално SAE, което не е свързано с Waskyга.

Тежки инфекции: Годишната честота на тежките инфекции е намаляла от 2,00 случая на човекогодина наблюдение (PYO) през 12-те месеца преди инфузията с Waskyга до 0,12 през 2-та и 3-та година след Waskyга.

Умерени и тежки събития на кървене: Комбинираната годишна честота на умерени и тежки събития на кървене е намаляла от 2,00 случая на човекогодина наблюдение (PYO) през 12-те месеца преди GT до 0,16 случая на PYO през 2-та и 3-та година след Waskyга.

Таблица 3: Интегриран анализ: Годишен процент на тежки инфекции и процент на умерени/тежки събития на кървене

Тежки инфекции	Преди лечението (N = 27)	6—18 месеца (N = 26)	1—2 години (N = 26)	2—3 години (N = 26)
Човекогодини наблюдение	26,99	26,08	25,98	24,97
Брой (%) на участниците с тежка инфекция	19 (70,4)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)
Брой на тежките инфекции (честота)	54 (2,001)	4 (0,154)	4 (0,154)	3 (0,120)
95 % доверителен интервал на честотата	1,5033—2,6110	0,0418—0,3931	0,0419—0,3942	0,0248—0,3511

Умерени + тежки събития на кървене	Преди лечението (N = 27)	0—12 месеца (N = 27)	1—2 години (N = 26)	2—3 години (N = 26)
Човекогодини наблюдение	26,99	26,35	25,98	24,97
Брой (%) на участниците със събитие, свързано с кървене	19 (70,4)	10 (37,0)	3 (11,5)	2 (7,7)
Брой на събитията на кървене (честота)	54 (2,001)	21 (0,797)	4 (0,154)	4 (0,160)
95 % доверителен интервал на честотата	1,5033—2,6110	0,4933—1,2182	0,0419—0,3942	0,0436, 0,4102

Вторични крайни точки

Устойчиво и стабилно трансплантиране (присаждане) на генно коригирани клетки е наблюдавано от 1-ия месец след еднократното приложение на Waskyга и през целия период на проследяване след лечението при всички оценени участници (n = 26) с период на проследяване между 2 и 9 години след генната терапия (GT). Всички участници са показали значително увеличение на експресията на WASP в тромбоцитите и лимфоцитите, както и увеличение на броя на тромбоцитите и подобрена функционалност на Т-клетките.

5.2 Фармакокинетични свойства

Waskyra е лекарствен продукт за генна терапия, състоящ се от автоложни клетки, които са генетично модифицирани *ex vivo*. Естеството на Waskyra е такова, че конвенционалните проучвания на фармакокинетиката, абсорбцията, разпределението, метаболизма и отделянето не са приложими.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Поради естеството на Waskyra не е приложима стандартна токсикологична оценка и не са провеждани конвенционални проучвания за мутагенност, канцерогенност и репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Фармакологията, токсикологията и генотоксичността на Waskyra са оценени *in vitro* и *in vivo*. Поради дизайна на лентивирусния вектор (LVV) на WAS и зависимостта от съвместната експресия на други взаимодействащи протеини, протеинът на WAS не се свръхекспресира, дори при висок брой копия на вектора (vector copy numbers, VCN). Следователно не е наблюдавана токсичност в резултат на свръхекспресия на протеина.

Проучвания за токсичност са проведени *in vivo* в два различни WAS нокаут миши модела, на които са трансплантирани Lin-клетки, трансдуцирани с WAS LVV. Тези проучвания показват нормално присаждане, диференциация и задържане на лимфоидните тъкани без нежелани клинични признаци, смъртност и патологични промени, свързани с интегрирането на WAS LVV. В нито един от моделите не е имало токсичност или увеличение на туморигенезата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Диметил сулфоксид
Натриев хлорид
Разтвор на човешки албумин

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

6 месеца.

След размразяване: максимум 2 часа при стайна температура (20 °C—25 °C). За продукти с концентрация 2×10^6 клетки/ml, максималното време при стайна температура трябва да бъде 45 минути.

6.4 Специални условия на съхранение

Инфузионните сакове Waskyra трябва да се съхраняват в парната фаза на течен азот (< -130 °C) и да останат замразени, докато пациентът бъде готов за лечението, за да се гарантира наличието на жизнеспособни клетки за приложение на пациента.

Съхранявайте инфузионния(ите) сак(ове) в металната(ите) касета(и). Не разпечатвайте опаковъчната торбичка преди размразяване. Размразеният лекарствен продукт не трябва да се замразява повторно.

За условията на съхранение след размразяване на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

50 ml инфузионен сак от етилен-винилацетат (EVA), снабден с два спайк порта, в опаковъчна торбичка от EVA, поставен в метална касета.

Waskyра се изпраща от производствените бази до съоръжението за съхранение в лечебния център в среда на криогенно съхранение, която може да съдържа няколко метални касети, предназначени за един пациент.

Всяка метална касета съдържа един инфузионен сак Waskyра.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Waskyра трябва да се транспортира в лечебното заведение в затворени, устойчиви на счупване и протичане опаковки.

- Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, които работят с Waskyра, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици, защитно облекло и предпазни очила), за да се избегне потенциално предаване на инфекциозни заболявания.
- Waskyра трябва да се съхранява при $< -130^{\circ}\text{C}$ през цялото време, докато съдържанието на сака не се размрази за инфузия.

Определяне на дозата, която ще се приложи

- Трябва внимателно да се обмисли обемът на инфузията във връзка с възрастта и теглото на пациента. Когато дозата Waskyра, която трябва да се приложи, представлява повече от един сак, преди вливането трябва да бъде сигурно, че обемът на лекарствения продукт, който трябва да се влее, съответства на препоръчителния лимит за ДМСО, т.е. общият обем на прилагания ДМСО трябва да остане $< 1\%$ от изчисления плазмен обем на пациента. Следователно максималният обем Waskyра, който трябва да се приложи, трябва да остане $< 20\%$ от изчисления плазмен обем на пациента (вж. точка 4.4).

Подготовка за инфузията

- За един пациент може да има няколко инфузионни сака. Всеки инфузионен сак се предоставя в опаковъчна торбичка, която е поставена в метална касета.
- Всеки опакован инфузионен сак трябва да се съхранява в металната касета в парната фаза на течен азот при $< -130^{\circ}\text{C}$, до момента на размразяване и инфузия.
- Проверете всички инфузионни сакове и потвърдете, че всеки инфузионен сак е в рамките на срока на годност.

Проверка преди размразяване

- Не изваждайте металната касета от средата на криогенно съхранение и не размразявайте Waskyра, докато пациентът не е готов за вливане. Трябва да се координира времето на размразяване на инфузионния(ите) сак(ове), съдържащ(и) Waskyра, и инфузията. Потвърдете предварително времето на инфузията и адаптирайте началото на размразяването, така че лекарственият продукт да е готов за инфузия, когато пациентът е готов.
- Отворете металната касета и проверете торбичката за опаковане и инфузионния сак за нарушаване на целостта преди размразяване. Ако даден инфузионен сак е повреден,

следвайте местните указания за боравене с отпадъци от материал от човешки произход и незабавно се свържете с притежателя на разрешението за употреба.

- Преди размразяването на Waskyра трябва да се провери дали самоличността на пациента съвпада с уникалните данни за пациента, посочени на етикетите на опаковката, и в информационния лист за партидата (LIS). Waskyра е предназначен само за автоложна употреба. Не размразявайте и не вливайте Waskyра, ако информацията за конкретен пациент на етикета върху инфузионния сак не отговаря на предвидения пациент. Общият брой на инфузионните сакове, които трябва да се приложат, също трябва да бъде потвърден със специфичните за пациента данни в информационния лист за партидата (LIS).

Размразяване

- След внимателно изваждане от металната касета, размразете инфузионния сак в неговата запечатана опаковъчна торбичка при 37 °C в уред за контролирано размразяване, докато в инфузионния сак не остане видим лед.
- След пълното размразяване сакът трябва да се извади веднага от размразяващото устройство. Препоръчва се Waskyра да се приложи незабавно след като размразяването приключи, за да се запази жизнеспособността на клетките в продукта. Приложението трябва да бъде завършено в рамките на 2 часа от момента на размразяване.
- Опаковъчната торбичка трябва да се отвори внимателно, за да се извади инфузионният сак, който трябва да се съхранява при стайна температура (20 °C—25 °C) до момента на инфузията. Внимателно размачкайте инфузионния сак, за да ресуспендирате разтвора. Съдържанието на инфузионния сак трябва да се провери за останали видими клетъчни агрегати. Малките бучки клетъчен материал трябва да се диспергират чрез леко ръчно смесване. Не разклащайте сака.
- Инфузионният сак не трябва да се мие, да се обръща обратно, да се вземат проби от него и/или да се ресуспендира в нова среда преди инфузия.
- Waskyра не трябва да се облъчва, тъй като облъчването може да доведе до инактивиране на продукта.
- Ако за дозата за лечение на пациента е предоставен повече от един инфузионен сак, следващият сак трябва да се размрази само след като съдържанието на предишния сак е влято напълно.

Приложение

- Waskyра трябва да се прилага като интравенозна инфузия чрез централен венозен катетър, съгласно стандартните процедури за продукти за клетъчна терапия на центъра, в който се извършва прилагането.
- Препоръчителният комплект за приложение се състои от комплект за кръвопреливане, снабден с филтър от 200 µm.
- Всеки сак трябва да се влива гравитационно в рамките на 2 часа след размразяването, включително всяко прекъсване по време на инфузията, за да се поддържа максимална жизнеспособност на продукта.
- Максималната скорост на инфузията е 5 ml/kg/h, като съдържанието на всеки сак трябва да се влива приблизително 30 минути.
- Когато е необходим повече от един сак Waskyра, саковете с лекарствения продукт трябва да се размразяват един по един.
- Пациентите, които преди това не са имали експозиция на ДМСО, трябва да се наблюдават внимателно. Жизнените показатели (кръвно налягане, сърдечна честота и кислородна сатурация) и появата на какъвто и да е симптом трябва да се проследяват до 3 часа след инфузията.
- В края на инфузията промийте цялото количество Waskyра, останало в инфузионния сак, и цялата система с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, за да сте

сигурни, че възможно най-много клетки са влети на пациента. Трябва внимателно да се обмисли обемът на инфузията във връзка с възрастта и теглото на пациента.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети при изхвърляне на лекарствения продукт

- Неизползваните лекарствени продукти и всички материали, които са били в контакт с Waskyга (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материали от човешки произход.

Случайна експозиция

- При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с Waskyга, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Италия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1996/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

AGC Biologics S.p.A.
Via Meucci 3
Orenzzone
20091 Bresso (MI)
Италия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

AGC Biologics S.p.A.
Via Meucci 3
Orenzzone
20091 Bresso (MI)
Италия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на Waskyга на пазара във всяка държава членка притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на обучителните материали за родители/полагащи грижи лица и медицински специалисти, подробностите за ограниченото предписание и контролирания достъп/формуляра за съгласие за продукта, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата.

В средствата за обучение/съвети за безопасност за медицинските специалисти трябва да се подчертаят важните рискове, свързани с Waskyга, като се предоставят насоки за свеждане на рисковете до минимум, включително потенциалния риск от левкемия/лимфом или злокачествени заболявания на солиден орган, както и необходимостта от наблюдение на лекуваните пациенти за признаци и симптоми на онкогенна трансформация, левкемия или лимфом или злокачествени заболявания на солиден орган и потенциалните рискове от неприхващане на присадката, и да ги информират за важността на наблюдението и дългосрочното проследяване.

По отношение на родителите/лицата, полагащи грижи, обучителният материал посочва какви действия да предприемат и кога и как да се свържат със своя лекар специалист в случай на нежелани реакции, симптоми или притеснения, както и как да съобщават за нежелани лекарствени реакции и значението на редовното и дългосрочно наблюдение.

ПРУ трябва да осигури във всяка държава членка, в която Waskyга се предлага на пазара, въвеждането на система за контрол на разпространението на продукта, която превишава нивото на контрол, гарантиран от рутинните мерки за свеждане на риска до минимум.

Преди предписване, произвеждане, отпускане и използване на продукта трябва да бъдат изпълнени следните изисквания:

- Waskyга трябва да бъде наличен единствено в лечебни центрове, квалифицирани от ПРУ, за да се гарантира проследимостта на клетките на пациента и произвеждания лекарствен продукт между болницата за лечение и мястото на производство.
- Waskyга трябва да се прилага в специализиран център за трансплантации и от лекари с предишен опит в лечението и грижите за пациенти със синдром на Wiskott-Aldrich и употребата на автоложни продукти за генна терапия, съдържащи CD34+ клетки, *ex vivo*.
- Преди започване на лечението се изисква попълнен формуляр за съгласие за продукта.
- Подборът на лечебните центрове трябва да се извършва по целесъобразност в сътрудничество с националните здравни органи.
- Медицинските специалисти трябва да преминат обучение по средствата за обучение/съветите за безопасност на лекарите като част от процеса на квалифициране на центъра.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Интервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): С цел допълнително характеризиране на дългосрочната безопасност и	Окончателен доклад от

ефикасност на Waskyра при пациенти на възраст 6 месеца и по-големи със синдром на Wiskott-Aldrich (WAS), които имат мутация в гена WAS, за които е подходяща трансплантация на хемопоеични стволови клетки и за които няма подходящ донор на хемопоеични стволови клетки, съвместим по човешки левкоцитен антиген, ПРУ трябва да проведе и представи резултатите от интервенционно постмаркетингово проучване по съгласуван протокол.	клинично проучване: 31 декември 2046 г.
--	--

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕТАЛНА КАСЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Waskyra 2-10 × 10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия
етуветидиген автотемцел (CD34⁺ клетки)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки.

Всеки инфузионен сак за конкретен пациент съдържа етуветидиген автотемцел при зависима от партидата концентрация на автоложна, обогатена с CD34⁺ клетки популация, която съдържа хемопоетични стволови и прогениторни клетки (HSPC), трансдуцирани *ex vivo* с лентивирусен вектор, експресиращ човешкия ген на синдрома на Wiskott-Aldrich (WAS).

Всеки инфузионен сак от 10—20 ml съдържа 2-10 × 10⁶ клетки/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също диметилсулфоксид, разтвор на човешки албумин и натриев хлорид. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия

Един инфузионен сак от 10-20 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За интравенозно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност след размразяване: 2 часа при стайна температура (20 °C-25 °C)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира замразен ($< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$). Съхранявайте инфузионния сак в металната касета до момента на размразяване и приложение. Не разпечатвайте опаковъчната торбичката, докато продуктът не бъде размразен. След размразяване да не се замразява повторно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с отпадъчни материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1996/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

DIN:
COI ID:
SEC:
Партида:
ID на сака:

За този пациент вижте информационния лист за партидата относно броя на инфузионните сакове и броя на CD34⁺ клетките на сак.

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ОПАКОВЪЧНА ТОРБИЧКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Waskyra 2-10 × 10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия
етуветидиген автотемцел (CD34⁺ клетки)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки.

Всеки инфузионен сак за конкретен пациент съдържа етуветидиген автотемцел при зависима от партидата концентрация на автоложна, обогатена с CD34⁺ клетки популация, която съдържа хемопоеични стволови и прогениторни клетки (HSPC), трансдуцирани *ex vivo* с лентивирусен вектор, експресиращ човешкия ген на синдрома на Wiskott-Aldrich (WAS).

Всеки инфузионен сак от 10—20 ml съдържа 2-10 × 10⁶ клетки/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също диметилсулфоксид, разтвор на човешки албумин и натриев хлорид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия

Един инфузионен сак от 10—20 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

За интравенозно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност след размразяване: 2 часа при стайна температура (20 °C—25 °C)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира замразен ($< -130\text{ °C}$). Съхранявайте инфузионния сак в металната касета до момента на размразяване и приложение. Не разпечатвайте опаковъчната торбичката, докато продуктът не бъде размразен. След размразяване да не се замразява повторно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за работа с отпадъчни материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Италия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1996/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

DIN:
COI ID:
SEC:
Партида:
ID на сака:

За този пациент вижте информационния лист за партидата относно броя на инфузионните сакове и броя на CD34⁺ клетките на сак.

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ИНФУЗИОНЕН САК

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Waskyra 2-10 × 10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия
егуветидиген автотемцел (CD34⁺ клетки)
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Срок на годност след размразяване: 2 часа при стайна температура (20 °C—25 °C)

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида:
DIN:
SEC:
ID на сака:
COI ID

За този пациент вижте информационния лист за партидата относно броя на инфузионните
сакове и броя на CD34⁺ клетките на сак.

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10-20 ml клетъчна дисперсия на сак.

6. ДРУГО

Само за автоложна употреба.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ИНФОРМАЦИОННИЯ ЛИСТ НА ПАРТИДАТА, ПРИЛОЖЕН КЪМ ВСЯКА ПРАТКА ЗА ЕДИН ПАЦИЕНТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Waskyra 2-10 × 10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия
етуветидиген автотемцел (CD34⁺ клетки)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Автоложна, обогатена с CD34⁺ клетки популация, която съдържа хемопоеични стволови и прогениторни клетки (HSPC), трансдуцирани *ex vivo* с лентивирусен вектор, експресиращ човешкия ген на синдрома на Wiskott-Aldrich (WAS).

3. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ И ДОЗА НА ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ДОСТАВЕНА(И) ПАРТИДА(И)

В пратката е(са) включена(и) следната(ите) партида(и):

Номер на партидата	ID на сака	Обем на инфузионната дисперсия (ml)	Количество на активното вещество в дозова единица (x10 ⁶ клетки/ml)	Общо CD34 ⁺ клетки (x10 ⁶)	Дата на изтичане на срока на годност (ДД-МММ-ГГГГ)

Общ брой сакове:

Общ брой CD34⁺ клетки (x10⁶):

Доза при доставяне (изчислена въз основа на теглото на пациента в момента на събиране на клетките) е:

× 10⁶ CD34⁺ клетки/kg

Минималната препоръчителна доза Waskyra, която трябва да се прилага, е 7 × 10⁶ CD34⁺ клетки/kg. При клинични изпитвания са приложени дози до 31 × 10⁶ CD34⁺ клетки/kg.

Дозата за вливане трябва да се определи от лекуващия лекар въз основа на общия брой доставени CD34⁺ клетки, теглото на пациента по време на лечението и фактът, че всеки използван сак трябва да се приложи изцяло.

Когато е необходим повече от един сак Waskyра, трябва да се гарантира преди инфузията, че обемът на лекарствения продукт, който трябва да се влее, съответства на препоръчителния **лимит за ДМСО**, т.е. общият обем на прилагания ДМСО трябва да остане < 1 % от изчисления плазмен обем на пациента.

Следователно максималният обем Waskyра, който трябва да се приложи, трябва да остане < 20 % от изчисления плазмен обем на пациента.

4. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

5. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Запазете този документ и го съхранявайте на разположение при подготовката за прилагане на Waskyра.

Само за автоложна употреба.

6. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

УКАЗАНИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ И УПОТРЕБА

Да се съхранява и транспортира замразен (< – 130 °C). Съхранявайте инфузионния сак в металната касета до момента на размразяване и приложение. Не разпечатвайте опаковъчната торбичката, докато продуктът не бъде размразен. След размразяване да не се замразява повторно.

Срок на годност: 6 месеца при < -130 °C. Срок на годност след размразяване: 2 часа при стайна температура (20°C-25°C)

7. СРОК НА ГОДНОСТ И ДРУГА СПЕЦИФИЧНА ЗА ПАРТИДАТА ИНФОРМАЦИЯ

Информацията е представена в таблицата в точка 3 по-горе.

8. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с отпадъчни материали от човешки произход.

9. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

COI ID:

Тегло при първо събиране (kg):

DIN:

SEC:

10. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Италия

11. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1996/001

Б. ЛИСТОВКА

Листовка за пациента: информация за пациента или полагащото грижи лице

Waskyra 2-10 × 10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия етуветидиген автотемцел (etuvetidigene autotemcel)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди на Вас (или на Вашето дете) да бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви даде карта на пациента, която съдържа важна информация за безопасността на Вашето лечение с Waskyra. Прочетете я внимателно и следвайте указанията, описани в нея.
- Носете със себе си картата на пациента по всяко време и винаги я показвайте на лекаря или медицинската сестра, при визита или ако отидете в болница.
- Информацията в тази листовка е предназначена за Вас или за Вашето дете, но в нея просто ще се казва „Вие“.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Waskyra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Waskyra
3. Как се произвежда и прилага Waskyra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Waskyra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Waskyra и за какво се използва

Waskyra е продукт за генна терапия, който съдържа активното вещество етуветидиген автотемцел. Продуктът за генна терапия действа, като доставя ген в организма за коригиране на генетичен дефект. Това лекарство е произведено специално за Вас от собствените Ви кръвотворни клетки.

Waskyra се използва за лечение на сериозно заболяване, наречено синдром на Уискот-Олдрич (WAS), при хора на възраст 6 месеца и по-големи, които имат мутация в гена WAS, за които трансплантацията на хемопоеични стволови клетки (ХСК) е подходяща, но няма подходящо съвпадение от член на семейството за даряване на хемопоеични стволови клетки за трансплантация. Хемопоеичните стволови клетки са незрели клетки, които могат да се развият във всички видове кръвни клетки, включително бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити (компоненти, които помагат на кръвта да се съсирва).

Хората с WAS имат мутация (промяна) в гена, който предоставя указания за образуване на протеина WAS. Протеинът WAS помага на белите кръвни клетки да се движат и работят правилно за борба с инфекциите и помага на тромбоцитите да се образуват правилно, за да спират кървенето. Мутация в гена води до дефектен или липсващ протеин WAS. Това може да доведе до животозастрашаващи усложнения като епизоди на кървене и инфекции.

Waskyra се приготвя, като се използват собствените Ви хемопоеични стволови клетки, които са модифицирани в лаборатория с помощта на вирус. Този вирус е модифициран, така че не може да се разпространи в организма, но може да осигури правилно копие на гена WAS в хемопоеични стволови клетки. Модифицираните хемопоеични стволови клетки се връщат обратно на пациента чрез инфузия (капково вливане) и могат да произвеждат кръвни клетки, способни да образуват протеина WAS, което се очаква да подобри състоянието на заболяването.

Ако имате въпроси относно начина на действие на Waskyra или защо това лекарство е предписано, попитайте Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Waskyra

Не трябва да Ви се прилага Waskyra

- ако сте алергични към някоя от съставките на това лекарство (изброени в точка 6) Ако смятате, че може да сте алергични, попитайте Вашия лекар за съвет;
- ако преди това сте били подложени на генна терапия с лекарство, произведено от кръвни стволови клетки, или на алогенна трансплантация на ХСК с доказателства за остатъчни клетки от донор.

Предупреждения и предпазни мерки

Преди да приемете Waskyra

Лекарят ще:

- прегледа белите дробове, сърцето, бъбреците, черния дроб, мозъка, кожата, щитовидната жлеза, както и жизненоважни параметри като кръвно налягане. Преди лечението е необходимо да се направи обща медицинска оценка;
- провери за признаци на инфекция. Всяка инфекция трябва да се лекува, преди да Ви бъде приложен Waskyra;
- Ви прегледа за хепатит В, хепатит С, човешки Т-клетъчен лимфотропен вирус, ХИВ или микоплазмена инфекция. Ако имате активна инфекция от един от тези агенти, лечението ви с Waskyra може да бъде отложено или отказано;
- провери костния мозък, за да се увери, че нямате признаци на левкемия или миелодисплазия (заболяване, при което костният мозък не произвежда достатъчно здрави кръвни клетки или тромбоцити). Ако имате признаци на тези заболявания, те могат да попречат да преминете лечение с Waskyra.

Преди лечението с Waskyra

- Преди да Ви бъде приложен, Waskyra се изпитва, за да се гарантира, че няма инфекциозни микроорганизми, тъй като съществува теоретичен риск от инфекция. Лекарите и медицинските сестри ще наблюдават за признаци на инфекция по време на инфузията, например повишена температура, втрисане, изпотяване, умора, възпалено гърло и ще осигурят лечение, ако е необходимо. Консултирайте се с Вашия лекар, ако получите такива признаци и симптоми.

Когато Ви бъде приложен Waskyra

- Информацията за лекарства на основата на клетки като Waskyra трябва да се съхранява в болницата в продължение на 30 години. Съхраняваната информация ще бъде Вашето име и партидният номер на Waskyra, който сте получили.

След лечението с Waskyra

- След като Ви се приложи Waskyra, ще бъдете наблюдавани с редовни кръвни изследвания. Това ще включва измерване на антитела в кръвта, известни като *имуноглобулини*. Ако нивото на имуноглобулин е ниско, може да се нуждаете от заместителна терапия с имуноглобулин. Лекарят ще обсъди това с Вас, ако е необходимо.
- Може да Ви бъдат прилагани антиинфекциозни средства (антибактериални, противогъбични, противовирусни) за профилактика и лечение на инфекции, особено по време на неутропеничния период след кондиционирането. По време на хоспитализацията трябва да се прилагат мерки за контрол на инфекциите и процедури за изолиране в съответствие с местните стандарти.
- Вирусното натоварване по отношение на цитомегаловирус, вируса на Епщайн-Бар, херпес симплекс вирус и аденовирус ще се определя ежеседмично в периферната кръв до ден +90. Ако стойностите са неколkokратно отрицателни, интервалът на тестване може да бъде удължен след ден +90. Ако сте положителни за цитомегаловирус, ще се прилага превантивна терапия с ганцикловир, валганцикловир или фоскарнет съгласно местните стандарти.
- Възможно е да покажете сериозно намаляване на броя на клетките в кръвта, включително сериозно намаляване на броя на неутрофилите в продължение на няколко седмици след кондиционирането и инфузията на Waskyra. Поради това трябва често да бъдете наблюдавани чрез изследване на пълна кръвна картина в продължение на най-малко 6 седмици след инфузията или до възстановяване на хемопоезата и овладяване на инфекциите, съгласно стандартните ръководства и медицинската преценка. Трябва да се консултирате с Вашия лекар, ако страдате от умора и слабост, инфекции и лесно образуване на синини и кръвене. Поддържащото кръвопреливане на облъчена еритроцитна маса и тромбоцити трябва да се извършва в съответствие с медицинската преценка и практиката в лечебното заведение.
- Неприхващането на присадката е потенциално сериозен риск след инфузия на Waskyra. В случай на продължаващо намаляване на броя на неутрофилите, трябва да се започне приложението на растежен фактор (гранулоцит-колониостимулиращ фактор), за да се стимулира възстановяването на костния мозък. Това може да се случи и по-рано, въз основа на медицинска преценка. Ако неприхващането на присадката и ниският брой неутрофили не отзвучат въпреки използването на гранулоцит-колониостимулиращ фактор, се препоръчва прилагането на нетрансдуцирани резервни автоложни стволови клетки.
- След лечението може да поискат от Вас да бъдете проследявани до 15 години, за да се разберат по-добре дългосрочните ефекти на Waskyra.
- Ако се налага да Ви бъде направено кръвопреливане преди и след прилагането на Waskyra, кръвните продукти, които Ви се прилагат, трябва да бъдат облъчени. Това означава, че броят на белите кръвни клетки, наречени лимфоцити, се намалява, за да се сведе до минимум рискът от реакция, свързана с кръвопреливането. Вашият лекар ще Ви наблюдава за реакция, свързана с кръвопреливането.
- Въвеждането на нов ген в стволовите клетки може да увеличи риска от рак на кръвта, като например левкемия (рак на белите кръвни клетки) и лимфом (рак на лимфоцитите, бели кръвни клетки, участващи в защитата на организма). Въпреки че до момента няма

доказателства в клиничните изпитвания, това остава възможно поради естеството на лекарството. След лечението Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци на левкемия, лимфом или злокачествени заболявания на солидните органи.

- Waskyра се приготвя, като се използват части от вирус, които са изменени, така че да не могат да причинят инфекция. Това може да доведе до фалшиво положителен резултат при изследване за ХИВ. При необходимост могат да се използват по-специфични изследвания за изключване на ХИВ инфекция.
- Активното вещество във Waskyра може временно да се екскретира през кръвта, спермата, кърмата или телесните отпадъци — процес, наречен отделяне. Следователно след лечение с Waskyра няма да можете да дарявате кръв, кръвни съставки (плазма), органи, тъкани или клетки.

Кога лечението с Waskyра не може да бъде завършено

Производството на Waskyра може да не е успешно, ако количеството стволови клетки, събрани от Вашата кръв, не е достатъчно или ако има трудности при приготвянето на лекарството, след като стволовите клетки са събрани. В този случай може да Ви бъде поискано повторно вземане на стволови клетки, ако е възможно, или да Ви бъде предложено друго лечение.

Преди да получите Waskyра, ще Ви бъде дадено лекарство за кондициониране за отстраняване на клетки от костния мозък, с което се осигурява пространство за задържане на генномодифицираните стволови клетки във Waskyра (*присадка*) в костния мозък.

Ако Waskyра не може да бъде приложен, след като сте получили кондициониращото лекарство или ако модифицираните стволови клетки не се задържат във Вашия организъм, лекарят може да Ви приложи инфузия на спасителни клетки от събраната преди това резервна проба (вижте също точка 3 „*Как се прилага Waskyра*“). Към спасителните клетки не е добавен функционален *WAS* ген и те няма да произвеждат протеина WAS. За повече подробности, моля, свържете се с Вашия лекар.

Безопасността и ефикасността на Waskyра при пациенти на възраст под 6 месеца не са установени. Липсват данни и Waskyра не може да се прилага при пациенти на възраст под 6 месеца.

Други лекарства и Waskyра

Кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, отпускани без лекарско предписание.

- Не трябва да приемате лекарства за лечение на ХИВ инфекция най-малко един месец преди да Ви бъдат дадени лекарствата за мобилизация или да Ви се вземат кръвни проби в продължение на най-малко 7 дни след инфузията на Waskyра, тъй като тези лекарства биха могли да повлияят на производството и ранното функциониране на Waskyра.
- Не трябва да Ви се поставят ваксини, наречени **живи ваксини**, в продължение на 6 седмици, преди да Ви бъде приложено лекарството за кондициониране, за да се подготвите за лечението с Waskyра, нито след лечението, докато имунната Ви система (защитната система на организма) се възстановява.

Шофиране и работа с машини

Waskyра не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

Бременност и кърмене

Това лечение не трябва да се прилага по време на бременност поради възможните ефекти на лекарството за кондициониране. Ефектите на Waskyра при бременни жени не са известни. Говорете с Вашия лекар относно бременност след прилагане на Waskyра.

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна след лечение с Waskyра, незабавно говорете с Вашия лекар.

Ако сте жена, която може да забременее, ще Ви бъде направен тест за бременност преди започване на лекарствата за мобилизация и кондициониране, за да се уверите, че не сте бременна.

Контрацепция при мъже и жени

Ако сте жена, която може да забременее, или мъж, способен да стане баща, трябва да използвате ефективен метод за контрацепция (контрол на раждаемостта) от началото на мобилизационното лечение и в продължение на най-малко 6 месеца след прилагането на Waskyра. Говорете с Вашия лекар за това кои методи за контрацепция са подходящи.

Кърмене

Кърменето трябва да се преустанови по време на кондициониране поради възможните ефекти на лекарството за кондициониране. Не е известно дали съставките на Waskyра могат да преминат в кърмата.

Вашият лекар ще обсъди с Вас ползата от кърменето за Вашето бебе спрямо потенциалните рискове от лечението.

Фертилитет при мъжете и жените

Възможно е да не можете да забременеете или да станете баща, след като сте получили лекарството за кондициониране. Преди лечението трябва да обсъдите възможностите си с Вашия лекар. Те могат да включват съхраняване на репродуктивен материал (например яйцеклетки, сперматозоиди), който да се използва по-късно.

Waskyра съдържа натрий и диметилсулфоксид (ДМСО)

Това лекарство съдържа 35-560 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всяка доза. Това се равнява на 2 % до 28 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. Препоръчителното максимално ниво на прием на 2 g/ден натрий при възрастни трябва да се коригира низходящо въз основа на енергийните нужди на децата в сравнение с тези на възрастните.

Това лекарство съдържа 55 mg/ml ДМСО (вещество, използвано за запазване на замразени клетки), който може да причини внезапни, тежки алергични реакции. Лекарят или медицинската сестра трябва да Ви наблюдават внимателно за нежелани реакции по време на инфузията и на всеки час, в продължение на 3 часа след инфузията.

3. Как се произвежда и прилага Waskyра

Тъй като Waskyра се произвежда от Ваши собствени хемопоетични стволови клетки, ще Ви бъде взета кръв за приготвяне на лекарството около 2 до 3 месеца преди лечението. Стволовите клетки могат да бъдат взети от кръв, която се взема от вена. За повече подробности попитайте Вашия лекар.

Когато стволовите клетки се вземат от кръвта:

- Ще Ви бъдат дадени два вида лекарства, преди да Ви бъде приложен Waskyra:
 - **лекарство за мобилизация**, което осигурява преминаването на кръвните стволови клетки от костния мозък в кръвния поток
 - **лекарства за кондициониране**, за да се осигури пространство в костния мозък за новите стволови клетки, които ще Ви бъдат приложени;

Вижте листовката на тези лекарства за повече информация.

(За повече информация относно тези лекарства, включително възможни нежелани реакции, вижте точка 3 „*Как се произвежда и прилага Waskyra*“ и точка 4 „*Възможни нежелани реакции*“).

- Вземането на кръвни стволови клетки се извършва през временно поставен централен венозен катетър. Централният венозен катетър е тънка, гъвкава тръбичка, която се поставя от лекар в голяма вена за достъп до кръвообращението Ви. Друг катетър ще бъде поставен, преди да започнете кондициониращо лечение, за да се осигури възможност за инфузия на Waskyra и други лекарства и вземане на кръв за изследване. Когато се поставя катетър, е възможно да възникнат нежелани реакции като инфекции и кървене, въпреки че не всеки ги получава. Лекарят и медицинските сестри ще следят за евентуални усложнения.
- Първо ще Ви бъде приложено т.нар. „лекарство за мобилизация“, което осигурява преминаването на кръвните стволови клетки от костния мозък в кръвния поток (вижте точка 2 „*Предупреждения и предпазни мерки*“).
- След това кръвните стволови клетки могат да бъдат събрани от апарат, който разделя кръвните компоненти (*апарат за афереза*). Това може да отнеме повече от 1 ден, за да се съберат достатъчно кръвни стволови клетки за получаването на Waskyra.

Събраните стволови клетки от кръвта ще бъдат разделени на:

- **резервна проба**, която ще бъде замразена и съхранявана, за да бъде приложена като спасителни стволови клетки, ако Waskyra не може да бъде приложен или не действа (вижте „*Кога лечението с Waskyra не може да бъде завършено*“ в точка 2);
- **проба за лечение**, която ще бъде предоставена на производителя за производството на Waskyra чрез вмъкване на функционално копие на гена WAS в стволовите клетки в пробата.

Как Ви се прилага Waskyra

- Waskyra ще се прилага в квалифициран център за лечение и от лекари, обучени да използват този вид лекарства.
- Waskyra се прилага чрез вливане (инфузия) във вена (интравенозно) през централен венозен катетър. Възможно е да се приложи повече от един сак с лекарството.
- Лекарите ще проверят дали всички инфузионни сакове Waskyra са идентифицирани като направени от Вашата собствена проба.
- Waskyra е еднократно лечение. То няма да Ви бъде приложено отново.

Кога	Какво се случва	Защо
Около 2 месеца преди инфузията на Waskyra	Лекарствата за мобилизация се прилагат чрез подкожна инжекция в продължение на 4 до 6 дни.	За преместване на кръвните стволови клетки от костния мозък в кръвния поток.
Около 2 месеца преди инфузията на Waskyra	Мобилизираната кръв се събира за 2 до 3 дни.	За получаване на кръвни стволови клетки за производството на Waskyra. Част от събраните стволови клетки ще се съхраняват отделно, за да служат като спасителни клетки, ако е необходимо.
Около 3 седмици преди инфузията на Waskyra	Лекарство, наречено ритуксимаб, се прилага еднократно във вена през катетъра.	За да се намали броят на белите кръвни клетки, произвеждащи антитела, насочени към Вашето тяло, и да се помогне на клетките, коригирани с гени, да се установят след инфузия на Waskyra.
5 дни преди инфузията на Waskyra	Две лекарства за кондициониране (бусулфан и флударабин) се прилагат в продължение на 2-3 дни в болница, венозно през катетъра.	За подготовка на костния мозък за лечението. Тези лекарства унищожават клетките в костния мозък, така че да могат да бъдат заменени с генно коригираните клетки във Waskyra.
15 до 30 минути преди инфузия на Waskyra	Може да се даде лекарство, наречено антихистамин	За да се предотврати алергична реакция, свързана с инфузията.
Начало на инфузията на Waskyra	Waskyra се прилага чрез вливане (инфузия) във вена. Това се случва в болница и продължава около 30 минути за всеки инфузионен сак. Броят на саковете ще се различава при всеки пациент.	За инжектиране на стволови клетки, съдържащи правилния ген WAS, в кръвния поток, който ще ги достави до костния мозък.
След инфузия на Waskyra	Ще останете в болницата в продължение на около 4-8 седмици.	За възстановяване. Ще бъдете наблюдавани, за да се провери дали лечението действа и дали всички нежелани реакции могат да бъдат лекувани, докато лекарят не се увери, че е безопасно да напуснете болницата.

4. Възможни нежелани реакции

По време на клиничните изпитвания, проведени с Waskyra, не са определени нежелани реакции на самия лекарствен продукт. Въпреки това процедурите и лекарствата, необходими за

прилагане на лекарството, в комбинация със състоянието на болестта Ви, могат да причинят нежелани реакции, въпреки че не всички ги получават.

Сериозни нежелани реакции — незабавно потърсете медицинска помощ

Потърсете незабавно спешна медицинска помощ, ако забележите някое от следните (те могат да са сериозни):

Комбинация от няколко от следните симптоми: повишена температура ($\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$), втрисане, кашлица, задух, ускорен пулс, обърканост, силно неразположение. Това може да доведе до сериозни инфекции (включително инфекция с гъбички от рода *Аспергилус*), сепсис (включително сепсис, причинен от бактерия от рода *Псевдомонас*) или аспирационна пневмония — незабавно потърсете медицинска помощ.

Необичайните синини или кървене, бледа кожа, прекомерна умора, обърканост, намалено уриниране или подуване на краката/глезените могат да бъдат показателни за образуване на кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове, т.нар. „тромботична микроангиопатия“ — потърсете спешна медицинска помощ.

Комбинацията от болка в стомаха/корема, подуване, внезапно наддаване на тегло, пожълтяване на кожата или очите (жълтеница) и потъмняване на урината предполага тежко чернодробно заболяване (венооклузивна чернодробна болест), което може да възникне след прием на лекарства за кондициониране — незабавно се свържете с лекар.

Кървене в горната част на стомашно-чревния тракт: повръщане на кръв или материал, който прилича на утайка от кафе; черни, катранени изпражнения; усещане за слабост или замаяване — незабавно потърсете медицинска помощ.

Тежки реакции на свръхчувствителност (алергични реакции), които могат да включват шок: обрив или копривна треска, сърбеж, зачервяване, подуване на устните, лицето, езика или гърлото, хрипове или затруднено дишане, замаяност или припадък — незабавно потърсете спешна медицинска помощ.

Трансфузионна реакция (по време на кръвопреливането или след него): повишена температура или втрисане, задух, болка в гърдите/гърба, тъмна урина — незабавно потърсете медицинска помощ.

Други нежелани реакции (изброени по честота, като се започва с най-честите)

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

Стоматит (болезненост или язви в устата)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

Грип

Инфекции на пикочните пътища

Неутропения (нисък брой бели кръвни клетки)

Анемия (нисък брой червени кръвни клетки)

Коремна болка

Диария, хеморагична (кървава диария)

Повръщане

Уртикария

Шок

Подуване на устните

Афти

Еритем (зачервяване на кожата)

Пирексия (повишена температура)

Възпаление на лигавиците (възпаление на лигавицата на устата, носа/гърлото или червата)

Повишени чернодробни ензими (повишени чернодробни ензими, наблюдавани при кръвни изследвания)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно [чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Waskyra

Тази информация е предназначена само за лекари.

Тъй като това лекарство се прилага в болница, болницата е отговорна за правилното съхранение на лекарството преди и по време на неговата употреба, както и за правилното му изхвърляне.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикетите на контейнера и инфузионните сакове.

Не използвайте това лекарство, ако инфузионният сак е повреден или от него изтича течност.

Да се съхранява при температура $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Не размразявайте продукта, докато не е готов за употреба. След размразяване да се съхранява на стайна температура ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ — $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) и да се използва в рамките на 2 часа. За продукти с концентрация 2×10^6 клетки/ml максималното време при стайна температура трябва да бъде 45 минути. Да не се замразява повторно.

Съхранявайте инфузионния(те) сак(ове) в металната(ите) касета(и) до размразяване.

Не разпечатвайте опаковъчната торбичка преди размразяване.

Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с материали от човешки произход.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Waskyra

Активното вещество е етуветидиген автотемцел и се състои от Ваши собствени стволови клетки, които съдържат функционални копия на гена WAS.

Всеки инфузионен сак Waskyra за конкретен пациент съдържа $2-10 \times 10^6$ клетки/ml жизнеспособна клетъчна популация, обогатена с CD34+ клетки, при концентрация, зависеща от партидата.

Другите съставки са диметилсулфоксид (ДМСО), разтвор на натриев хлорид и човешки албумин (вижте точка 2, „Waskyra съдържа натрий и ДМСО“).

Това лекарство съдържа генномодифицирани човешки кръвни клетки.

Как изглежда Waskyга и какво съдържа опаковката

Инфузионната дисперсия Waskyга е бистра до леко мътна, безцветна до жълта или розова клетъчна дисперсия.

Waskyга се доставя в 50 ml инфузионен(ни) сак(ове) от етилен-винилацетат (EVA), съдържащ(и) 10-20 ml инфузионна дисперсия. Всеки инфузионен сак с два налични спайк порта е опакован в опаковъчна торбичка от EVA, поставена в метална касета.

Waskyга се изпраща от производствените бази до съоръжението за съхранение в лечебния център в среда на криогенно съхранение, който може да съдържа няколко метални касети, предназначени за един пациент. Всяка метална касета съдържа един инфузионен сак Waskyга.

Притежател на разрешението за употреба

Fondazione Telethon ETS

Via Varese 16/B

00185 Rome

Италия

Производител

AGC Biologics S.p.A.

Via Meucci 3

Openzone

200091 Bresso (MI)

Италия

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също препратки към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Важно е да прочетете цялото съдържание на тази процедура, преди да приложите Waskyга.

Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Waskyга трябва да се транспортира в лечебното заведение в затворени, устойчиви на счупване и протичане опаковки.

- Това лекарство съдържа генномодифицирани човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, които работят с Waskyга, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици, защитно облекло и предпазни очила), за да се избегне потенциално предаване на инфекциозни заболявания.
- Waskyга трябва да се съхранява при $< -130^{\circ}\text{C}$ през цялото време, докато съдържанието на сака не се размрази за инфузия.
- Общият брой на инфузионните сакове, които трябва да се приложат, също трябва да бъде потвърден със специфичните за пациента данни в информационния лист за партидата (LIS).

Определяне на дозата, която ще се приложи

- Трябва внимателно да се обмисли обемът на инфузията във връзка с възрастта и теглото на пациента. Когато дозата Waskyга, която трябва да се приложи, представлява повече от един сак, преди вливането трябва да бъде сигурно, че обемът на лекарството, който трябва да се влее, съответства на препоръчителния лимит за ДМСО, т.е. общият обем на прилагания ДМСО трябва да остане < 1 % от изчисления плазмен обем на пациента. Следователно максималният обем Waskyга, който следва да се приложи, трябва да остане < 20 % от изчисления плазмен обем на пациента.

Подготовка за инфузията

- За един пациент може да има няколко инфузионни сака. Всеки инфузионен сак се предоставя в опаковъчна торбичка, която е поставена в метална касета.
- Всеки опакован инфузионен сак трябва да се съхранява в металната касета в парната фаза на течен азот при < -130 °C, до момента на размразяване и инфузия.
- Проверете всички инфузионни сакове и потвърдете, че всеки инфузионен сак е в рамките на срока на годност, като използвате придружаващия информационен лист за партидата.

Проверка преди размразяване

- Не изваждайте металната касета от средата на криогенно съхранение и не размразявайте Waskyга, докато пациентът не е готов за вливане. Трябва да се координира времето на размразяване на инфузионния(ите) сак(ове), съдържащ(и) Waskyга, и инфузията. Потвърдете предварително времето на инфузията и адаптирайте началото на размразяването, така че лекарственият продукт да е готов за инфузия, когато пациентът е готов.
- Отворете металната касета и проверете торбичката за опаковане и инфузионния сак за нарушаване на целостта преди размразяване. Ако даден инфузионен сак е повреден, следвайте местните указания за боравене с отпадъци от материал от човешки произход и незабавно се свържете с притежателя на разрешението за употреба.
- Преди размразяването на Waskyга трябва да се провери дали самоличността на пациента съвпада с уникалните данни за пациента, посочена на етикетите на опаковката. Waskyга е предназначен единствено за автоложна употреба. Не размразявайте и не вливайте Waskyга, ако информацията за конкретен пациент на етикета върху инфузионния сак не отговаря на предвидения пациент.

Размразяване

След внимателно изваждане от металната касета, размразете инфузионния сак в неговата запечатана опаковъчна торбичка при 37 °C в уред за контролирано размразяване, докато в инфузионния сак не остане видим лед.

- След пълното размразяване сакът трябва да се извади веднага от размразяващото устройство. Препоръчва се Waskyга да се приложи незабавно след като размразяването приключи, за да се запази жизнеспособността на клетките в продукта.
- Опаковъчната торбичка трябва да се отвори внимателно, за да се извади инфузионният сак, който трябва да се съхранява при стайна температура (20 °C—25 °C) до момента на инфузията.

- Внимателно размачкайте инфузионния сак, за да ресуспендирате разтвора. Съдържанието на инфузионния сак трябва да се провери за останали видими клетъчни агрегати. Малките бучки клетъчен материал трябва да се диспергират чрез леко ръчно смесване. Не разклащайте сака.
- Инфузионният сак не трябва да се мие, да се обръща обратно, да се вземат проби от него и/или да се ресуспендира в нова среда преди инфузия.
- Waskyra не трябва да се облъчва, тъй като облъчването може да доведе до инактивиране на продукта.
- Ако за дозата за лечение на пациента е предоставен повече от един инфузионен сак, следващият сак трябва да се размрази само след като съдържанието на предишния сак е влято напълно.

Приложение

- Waskyra трябва да се прилага като интравенозна инфузия чрез централен венозен катетър, съгласно стандартните процедури за продукти за клетъчна терапия на центъра, в който се извършва прилагането.
- Препоръчителният комплект за приложение се състои от комплект за кръвопреливане, снабден с филтър от 200 µm.
- Всеки сак трябва да се влива гравитационно в рамките на 2 часа след размразяването, включително всяко прекъсване по време на инфузията, за да се поддържа максимална жизнеспособност на продукта.
- Максималната скорост на инфузията е 5 ml/kg/h, като съдържанието на всеки сак трябва да се влива приблизително 30 минути.
- Когато е необходим повече от един сак Waskyra, саковете с лекарствения продукт трябва да се размразяват един по един.
- Пациентите, които преди това не са имали експозиция на ДМСО, трябва да се наблюдават внимателно. Жизнените показатели (кръвно налягане, пулс и кислородна сатурация) и появата на какъвто и да е симптом трябва да се проследяват до 3 часа след инфузията.
- В края на инфузията промийте цялото количество Waskyra, останало в инфузионния сак, и цялата система с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, за да сте сигурни, че възможно най-много клетки са влети на пациента. Трябва внимателно да се обмисли обемът на инфузията във връзка с възрастта и теглото на пациента.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваните лекарствени продукти и всички материали, които са били в контакт с Waskyra (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материали от човешки произход.

Случайна експозиция

- При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с Waskyra, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.