

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Waskyra $2-10 \times 10^6$ buněk/ml infuzní disperze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Waskyra (etuvetidigen autotemcel) je geneticky modifikovaná autologní populace buněk obohacená CD34+ buňkami, která obsahuje hematopoetické kmenové a progenitorové buňky (HSPC, *haematopoietic stem and progenitor cells*) transdukované *ex vivo* za použití lentivirového vektoru kódujícího lidský gen pro Wiskottův-Aldrichův syndrom (WAS).

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden infuzní vak přípravku Waskyra specifický pro konkrétního pacienta obsahuje etuvetidigen autotemcel, jehož koncentrace geneticky modifikovaných autologních buněk obohacených o CD34+ populaci je závislá na výrobní šarži.

Léčivý přípravek je balen v jednom nebo více infuzních vacích celkově obsahujících infuzní disperzi $2-10 \times 10^6$ buněk/ml životaschopných buněk obohacených o CD34+ populaci, suspendovaných v kryokonzervačním roztoku.

Jeden infuzní vak specifický pro konkrétního pacienta obsahuje 10 až 20 ml infuzní disperze.

Kvantitativní údaje o léčivém přípravku, včetně koncentrace závislé na výrobní šarži a počtu infuzních vaků, které mají být podány, jsou uvedeny v příloženém informačním listu šarže (LIS).

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,5 mg sodíku v jednom mililitru a 55 mg dimethylsulfoxidu v jednom mililitru (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní disperze.

Čirá až mírně zakalená, bezbarvá až žlutá nebo růžová disperze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutická indikace

Přípravek Waskyra je indikován k léčbě pacientů ve věku od 6 měsíců s Wiskottovým-Aldrichovým syndromem (WAS), kteří mají mutaci v genu WAS, u kterých je vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSC, *haematopoietic stem cell*) a u kterých není k dispozici

vhodný příbuzný dárce hematopoetických kmenových buněk s kompatibilním lidským leukocytárním antigenem (HLA, *human leukocyte antigen*).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Waskyra musí být podáván ve kvalifikovaném zdravotnickém zařízení lékařem se zkušenostmi s transplantací hematopoetických kmenových buněk (HSCT), který musí být vyškolen k podávání přípravku a léčbě pacientů tímto léčivým přípravkem.

Před zahájením mobilizace, aferézy a přípravného režimu s redukovanou intenzitou (*reduced intensity conditioning*) musí být potvrzeno, že transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSC) je pro pacienta vhodná.

Lékaři se mají řídit souhrnem údajů o přípravku (SmPC) léčivých přípravků používaných k přípravě před léčbou, mobilizaci periferní krve a přípravnému režimu, aby pacientovi poskytli odpovídající doporučení.

Dávkování

Přípravek Waskyra je určen pouze k autolognímu použití a má být podán jednorázově (viz bod 4.4).

Léčba spočívá v podání jedné dávky infuze obsahující disperzi životaschopných CD34+ buněk v jednom nebo více infuzních vacích.

Dávka přípravku Waskyra, která má být podána, je definována na základě tělesné hmotnosti pacienta v době podání infuze.

Minimální doporučená dávka je 7×10^6 CD34+ buněk/kg tělesné hmotnosti.

Maximální objem přípravku Waskyra, který má být podán, má zůstat < 20 % odhadovaného objemu plazmy pacienta (viz body 4.4 a 6.6).

Další informace týkající se dávky naleznete v příloženém informačním listu šarže (LIS, *Lot Information Sheet*).

Příprava před léčbou a přípravný režim

Ošetřující lékař má před zahájením podání rituximabu a přípravného režimu potvrdit, že podání autologní genové terapie HSPC je pro pacienta klinicky vhodné (viz bod 4.4).

Přípravný režim nemá být zahájen, dokud není úplná sada infuzních vaků tvořících dávku přípravku Waskyra přijata a uložena v místě aplikace a dokud není potvrzena dostupnost záložního odběru.

Mobilizace periferní krve a aferéza

Autologní CD34+ lymfocyty jsou izolovány z mobilizované periferní krve. Toho se dosáhne postupem aferézy po mobilizaci periferní krve.

Aby bylo možné získat CD34+ lymfocyty pro výrobu léčivého přípravku a pro autologní zálohu (*autologous back up*), musí pacienti podstoupit mobilizaci hematopoetických kmenových a progenitorových buněk (HSPC) pomocí faktoru stimulujícího kolonie granulocytů (G-CSF, *granulocyte-colony stimulation factor*) a plerixaforu, následovanou leukaferézou.

Pro výrobu léčivého přípravku se doporučuje celkový cílový objem odběru HSPC 40×10^6 CD34+ lymfocytů/kg. Kromě toho má být odebráno alespoň 3×10^6 CD34+ lymfocytů/kg jako autologní

záloha. Záložní buňky mohou být odebrány buď aferézou mobilizované periferní krve, nebo odběrem kostní dřeně.

Příprava před léčbou za použití rituximabu a přípravný režim s redukovanou intenzitou

Doporučenými léčivými přípravky pro přípravný režim jsou busulfan a fludarabin.

	Dny před léčebnou infuzí	Dávkovací schéma	Dávka
Rituximab	Den –22 (± 1 den)	Podání jediné dávky rituximabu i.v., monoklonální protilátky proti CD20, se doporučuje v den –22 (± 1 den) před infuzí přípravku Waskyra, jejímž cílem je deplece B buněk v rámci přípravy před léčbou. Rychlost infuze je v souladu se souhrnem údajů o přípravku (SmPC). Aby se snížil výskyt možných nežádoucích účinků, má infuzi rituximabu předcházet vhodná premedikace antihistaminikem i.v., paracetamolem a kortikosteroidy podle standardních postupů. Tato premedikace má být zopakována po 6 hodinách.	375 mg/m ²
Busulfan	Den –4 až den –2	Pacientům budou intravenózně podávány dávky busulfanu v závislosti na tělesné hmotnosti. U pacientů je plánováno podání celkem 8 dávek v intervalu 6 hodin od dne –4 do dne –2. Pokud není dosaženo cílové hodnoty AUC 48 000 ng/ml*h (± 10 %) po 8 dávkách, je možné podat další dávky. Dávkování bude ukončeno, pokud bylo cílové hodnoty AUC dosaženo před osmou dávkou. Úprava dávky bude provedena na základě hladin PK busulfanu za účelem dosažení cílové kumulativní AUC 48 000 ng/mlh (± 10 %). Infuze přípravku Waskyra bude naplánována tak, aby byla zajištěna doba vyplavení (<i>washout time</i>) alespoň 24 hodin od poslední dávky busulfanu.	Výchozí dávka busulfanu je stanovena podle tělesné hmotnosti pacienta podle následujícího schématu: • 1 mg/kg/dávka (< 9 kg), • 1,2 mg/kg/dávka (9–16 kg), • 1,1 mg/kg/dávka (> 16–23 kg), • 0,95 mg/kg/dávka (> 23–34 kg), • 0,8 mg/kg/dávka (> 34 kg). Následné dávky busulfanu mají být stanoveny na základě odběrů vzorků pro farmakokinetiku (PK) a následně upraveny. Farmakokinetická analýza busulfanu má být provedena sériovým odběrem krve před a po infuzi alespoň dvou samostatných dávek, obvykle první a páté dávky. Zvláštní pozornost je třeba věnovat dávkování busulfanu s cílem dosáhnout cílové

			kumulativní AUC 48 000 ng/ml*h ($\pm 10\%$). Úprava dávky má být provedena, pokud celková predikovaná AUC vykazuje odchylku více než 10 % od cílové hodnoty (celková predikovaná AUC < 43 200 ng/mlh nebo > 52 800 ng/ml*h). Počet dávek busulfanu může být snížen, pokud je kumulativní predikovaná AUC příliš vysoká.
Fludarabin	Den -4 a den -3	Fludarabin se podává intravenózně jednou denně v den -4 a den -3. Rychlost infuze má být v souladu se souhrnem údajů o přípravku (SmPC) pro fludarabin.	30 mg/m ² /den.
AUC = plocha pod křivkou, i.v. = intravenózní, PK = farmakokinetický, m ² = metr čtvereční			

Prevence a léčba infekcí během přípravy před léčbou

Pro prevenci a zvládání infekcí, zejména během neutropenického období po přípravném režimu, je třeba zvážit profylaktické a empirické použití antiinfektiv (antibiotik, antimykotik, antivirotik) (viz bod 4.4). Během hospitalizace mají být používána opatření ke kontrole infekce a izolační postupy podle místních standardů.

Premedikace

Antialergika, například intravenózní chlorfenamin, se doporučuje podat 15–30 minut před podáním infuze přípravku Waskyra ke snížení rizika alergické reakce na infuzi.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Přípravek Waskyra nebyl hodnocen u pacientů > 65 let.

Pacienti séropozitivní na virus lidské imunodeficiency (HIV), virus hepatitidy B (HBV) nebo virus hepatitidy C (HCV)

Přípravek Waskyra nebyl hodnocen u pacientů s HIV-1, HIV-2, aktivním HBV nebo aktivním HCV. Pacienti mají být vyšetřeni na HIV-1, HIV-2, HBV a HCV a další infekční agens v souladu s místními pokyny před odběrem buněk k výrobě.

Pacienti se závažnými hematologickými poruchami

Přípravek Waskyra nebyl hodnocen u pacientů s prokázanou myelodysplazií, cytogenetickými změnami charakteristickými pro myelodysplastický syndrom a akutní myeloidní leukemii ani u jiných závažných hematologických poruch. Léčba přípravkem Waskyra se u těchto pacientů nedoporučuje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Waskyra u pacientů < 6 měsíců nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Waskyra je určen pouze k intravenózní infuzi.

Před infuzí přípravku Waskyra musí být potvrzeno, že totožnost pacienta je shodná s nezbytnými identifikačními údaji pacienta na štítcích infuzního vaku/infuzních vaků přípravku Waskyra a v průvodní dokumentaci. Pokud je zapotřebí více než jeden vak přípravku Waskyra, smí být v jednom okamžiku podáván vždy pouze jeden vak léčivého přípravku. Celkový počet infuzních vaků určených k podání musí být rovněž ověřen potvrzen identifikačními údaji pacienta na informačním listu šarže (LIS) (viz bod 4.4).

Infuze přípravku Waskyra bude naplánována tak, aby od poslední dávky busulfanu uplynulo alespoň 24 hodin.

Načasování rozmrazení a podání infuze přípravku Waskyra je nutné koordinovat. Čas zahájení infuze má být předem potvrzen a rozmrazení má být načasováno tak, aby byl přípravek Waskyra k dispozici pro infuzi, až bude pacient připraven. Aby byla zachována životaschopnost přípravku Waskyra, doporučuje se, aby byl podán okamžitě po ukončení rozmrazování. Podání musí být dokončeno do 2 hodin od rozmrazení.

Podání

Přípravek se podává formou intravenózní infuze centrálním žilním katétre. Pokud je k dispozici více než jeden vak přípravku Waskyra, má se rozmrazovat vždy jeden vak léčivého přípravku.

Každý vak má být infuzně podán rychlostí, která nepřesahuje 5 ml/kg/h, přibližně do 30 minut.

Doporučená sada pro podávání se skládá ze sady pro transfuzi krve vybavené 200µm filtrem.

Pacienti mají být pečlivě monitorováni před infuzí, během infuze i po ní. Životní funkce (krevní tlak, srdeční frekvence a saturace kyslíkem) a výskyt jakýchkoli příznaků mají být kontrolovány každých deset minut během infuze a každou hodinu po dobu 3 hodin po infuzi (viz bod 4.4).

Pacienti mají být často monitorováni pomocí kompletního krevního obrazu po dobu alespoň 6 týdnů po infuzi nebo do obnovy hematopoézy a infekce mají být léčeny v souladu se standardními pokyny a lékařským úsudkem (viz bod 4.4).

Podrobné pokyny k přípravě, podání, opatřením přijatým v případě náhodné expozice a k likvidaci přípravku Waskyra, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Předchozí léčba genovou terapií hematopoetických kmenových buněk nebo alogenní transplantací HSC s průkazem reziduálních buněk dárcovského původu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Musí být splněny požadavky na sledovatelnost buněčných léčivých přípravků pro moderní terapii. Aby byla zajištěna sledovatelnost, musí být název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta uchovávány po dobu 30 let od data vypršení doby použitelnosti přípravku.

Autologní použití

Přípravek Waskyra je určen výhradně k autolognímu použití a za žádných okolností nesmí být podáván jiným pacientům. Přípravek Waskyra nesmí být podán, pokud informace na štítcích a na informačním listu šarže (LIS) neodpovídají totožnosti pacienta.

Nežádoucí účinky v souvislosti s věkem

Genovou terapii je vhodné podávat v mladším věku. Riziko rozvoje autoimunity před genovou terapií i riziko neúplné remise klinické autoimunity po genové terapii se jeví vyšší ve věkové skupině > 5 let. Starší pacienti mohou také vyžadovat pečlivý screening stavů, které mohou znamenat vyšší riziko nežádoucích účinků v souvislosti s přípravným režimem.

Mobilizace, rituximab a léčivé přípravky pro přípravný režim

Před plánováním odběru buněk pro výrobu je třeba zohlednit upozornění a opatření týkající se mobilizace, rituximabu a léčivých přípravků pro přípravný režim.

Komplikace spojené s centrálním žilním katétrem (CVC)

V klinických studiích byly hlášeny infekce a krvácení související s použitím CVC (viz bod 4.8). Pacienti mají být pečlivě monitorováni z hlediska možných infekcí a komplikací souvisejících s katétrem.

Hypersenzitivita a reakce související s infuzí

Je známo, že dimethylsulfoxid (DMSO), jedna z pomocných látek přípravku Waskyra, může způsobit závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe. Pacienti mají být během infuze a po ní pečlivě sledováni. Před zahájením infuze, přibližně každých deset minut během infuze a každou hodinu po dobu 3 hodin po infuzi je třeba sledovat vitální funkce (krevní tlak, srdeční frekvenci a saturaci kyslíkem) a výskyt jakýchkoli příznaků.

Před infuzí je třeba zajistit, aby celkový objem podaného DMSO nepřesáhl < 1 % odhadovaného objemu plazmy pacienta. Maximální objem přípravku Waskyra, který má být podán, má zůstat < 20 % odhadovaného objemu plazmy pacienta (viz bod 6.6).

Prodloužená cytopenie a selhání přihojení (*engraftment failure*)

Pacienti mohou vykazovat závažné cytopenie, včetně závažné neutropenie, definované jako absolutní počet neutrofilů (ANC) < 500/μl, po dobu několika týdnů po přípravném režimu s redukcí intenzitou a infuzí přípravku Waskyra. Pacienti mají být často monitorováni pomocí kompletního krevního obrazu po dobu alespoň 6 týdnů po infuzi nebo do obnovy hematopoézy a infekce mají být léčeny v souladu se standardními pokyny a lékařským úsudkem. Podpůrné transfuze ozářených koncentrátů erytrocytů a trombocytů mají být podávány podle lékařského úsudku a zvyklostí zdravotnického zařízení.

Selhání přihojení je potenciálně významným rizikem definovaným jako nedosažení absolutního počtu neutrofilů (ANC) > 500 buněk/μl, doprovázené nepřítomností známek obnovy kostní dřeně (tj. hypocelulární dření), do dne 60 po infuzi přípravku Waskyra. V případě přetrvávající neutropenie má být zahájena léčba G-CSF ke stimulaci obnovy kostní dřeně, nebo dříve podle lékařského úsudku. Pokud přetrvává selhání přihojení a neutropenie navzdory použití faktoru stimulujícího kolonie granulocytů, doporučuje se podání záložních autologních kmenových buněk, které nebyly transdukovány.

Přenos infekčního agens

Ačkoli je přípravek Waskyra testován z hlediska sterility a na přítomnost mykoplazmat, existuje riziko přenosu infekčních agens. Zdravotníci pracovníci, kteří podávají přípravek Waskyra, proto musí po léčbě sledovat u pacientů známky a příznaky infekcí a v případě potřeby je vhodně léčit.

Sérologické testování

Všichni pacienti mají být před mobilizací vyšetřeni na přítomnost HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV a mykoplazmat, aby byla zajištěna akceptace buněčného zdrojového materiálu pro výrobu přípravku Waskyra.

Interference s testováním na HIV

Vzhledem k omezenému a krátkému úseku identické genetické informace mezi lentivirovým vektorem použitým k vytvoření přípravku Waskyra a HIV, mohou některé testy nukleové kyseliny HIV (NAT) vést k falešně pozitivnímu výsledku.

U pacientů, kteří dostávali přípravek Waskyra, je proto pravděpodobné, že budou mít pozitivní výsledek testu pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) na infekci HIV kvůli inzerci LVV proviru, což povede k falešně pozitivnímu testu na infekci HIV. U pacientů, kteří dostávali přípravek Waskyra, proto nemá být infekce HIV testována pomocí testu založeného na PCR.

Použití antiretrovirotik

Pacienti nemají užívat antiretrovirotika nejméně jeden měsíc před mobilizací a nejméně 7 dní po infuzi přípravku Waskyra (viz bod 4.5). Pokud pacient po expozici HIV/HTLV vyžaduje antiretrovirotika, zahájení léčby přípravkem Waskyra má být odloženo, dokud nebude provedeno vyšetření HIV/HTLV metodou western blot a stanovením virovém nálože 6 měsíců po expozici.

Riziko inzerční onkogeneze

Po léčbě přípravkem Waskyra existuje teoretické riziko leukemie nebo lymfomu. V případě podezření na malignitu nebo v případě jejího potvrzení je třeba kontaktovat držitele rozhodnutí o registraci, který poskytne podrobné pokyny k odběru vzorků pro analýzu místa integrace vektoru (ISA) a testování klonální proliferace (viz kontrolní seznam pro práci s malignitou a kontaktní údaje na držitele rozhodnutí o registraci v edukačních/bezpečnostních poradenských nástrojích).

Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení přípravkem Waskyra nikdy v budoucnu nesmí darovat krev, orgány, tkáně a buňky k transplantaci. Tyto informace jsou uvedeny na kartě pacienta, která má být pacientovi poskytnuta po léčbě.

Po podání přípravku Waskyra

Po infuzi je třeba dodržovat standardní postupy léčby pacientů po transplantaci HSPC.

Virová nálož cytomegaloviru (CMV), viru Epstein-Barr (EBV), herpes simplex viru 6 (HSV6) a adenoviru se bude stanovovat týdně metodou polymerázové řetězové reakce (PCR) z periferní krve do dne +90. Pokud jsou výsledky opakovaně negativní, může být interval testování po dni +90 prodloužen. Pokud je pacient pozitivní na CMV, bude podle místních standardů podána preemptivní léčba ganciklovirem, valganciklovirem nebo foskarnetem.

Pokud je pacient pozitivní na EBV před genovou terapií nebo po ní a dochází k opakovanému vzestupu virové nálože EBV, bude podle místních standardů podána preemptivní léčba rituximabem.

Hladina imunoglobulinu G v séru má být udržována nad 5 g/l, aby se zabránilo možným infekcím spojeným se závažnou hypogamaglobulinemií vzniklou v důsledku imunodeficiency související s onemocněním, podáním rituximabu a přípravným režimem.

Veškeré krevní přípravky potřebné po infuzi přípravku Waskyra mají být ozářeny.

Dlouhodobé následné sledování

Očekává se, že pacienti, kterým je podán přípravek Waskyra, budou zařazeni do poregistrační studie a mají být aktivně sledováni po dobu až 15 let po infuzi. Ošetřující lékaři mají naplánovat každoroční klinická vyšetření (včetně hematologie, biochemie a sledování malignit) v souladu s odsouhlasenou poregistrační studií bezpečnosti.

Edukační/bezpečnostní poradenské nástroje

Zdravotnickým pracovníkům, kteří se podílejí na léčbě pacientů s WAS přípravkem Waskyra, pacientům a/nebo jejich rodičům/pečovatelům budou poskytnuty edukační/bezpečnostní poradenské nástroje s cílem usnadnit zdravotnickým pracovníkům a pacientům, rodičům/pečovatelům informované rozhodování na základě známých přínosů a rizik přípravku Waskyra a minimalizovat rizika pro pacienty.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,5 mg sodíku v jednom ml.

U dospělých se tato hodnota může pohybovat v rozmezí 35–560 mg sodíku v jedné dávce v závislosti na objemu léčivého přípravku. To odpovídá 2 až 28 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Teoretický obsah sodíku v léčivém přípravku u pediatrické populace se může pohybovat mezi 2,3 až 56 % maximálního doporučeného denního příjmu podle WHO u dětí. Toto procento se však může lišit v závislosti na jejich hmotnosti, věku a objemu léčivého přípravku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Je nutné zohlednit interakce léčivých přípravků používaných k mobilizaci a myeloablativnímu přípravnému režimu.

Pacienti nemají užívat antiretrovirotika nejméně jeden měsíc před mobilizací a nejméně 7 dní po infuzi přípravku Waskyra (viz bod 4.4).

Živé vakcíny

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem Waskyra nebo po ní nebyla hodnocena. Očkování živými virovými vakcínami se nedoporučuje po dobu 6 týdnů před zahájením přípravného režimu k léčbě přípravkem Waskyra ani po léčbě, dokud nedojde k zotavení imunitního systému po podání přípravku Waskyra.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o použití přípravku Waskyra u těhotných žen.

S etuvetidigenem autotemcelem nebyly provedeny žádné studie reprodukční a vývojové toxicity na zvířatech.

Před zahájením každého cyklu mobilizace a znovu před myeloablativním přípravným režimem musí být potvrzen negativní sérový těhotenský test.

Ženy ve fertilním věku a muži schopní počít dítě musí používat účinnou antikoncepci od začátku mobilizace až do nejméně 6 měsíců po podání myeloablativního přípravného režimu. Viz také souhrn údajů o přípravku pro mobilizační a myeloablativní léčivé přípravky a přípravky používané při přípravě před léčbou a v přípravném režimu.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Waskyra vylučuje do lidského mateřského mléka nebo se kojením přenáší na dítě. Nejsou dostupné žádné údaje

Kojení má být během přípravného režimu a podávání přípravku Waskyra přerušeno vzhledem k možným rizikům spojeným s přípravným režimem.

Rozhodnutí o kojení po léčbě přípravkem Waskyra má být projednáno s ošetřujícím lékařem, přičemž je třeba zohlednit přínos kojení pro dítě a možná rizika související s přípravkem Waskyra nebo se základním onemocněním.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích přípravku Waskyra na fertilitu u člověka. Účinky na fertilitu u samců a samic nebyly hodnoceny ve studiích na zvířatech. U myeloablativního přípravného režimu jsou dostupné údaje o riziku infertility. Proto se doporučuje zvážit možnosti zachování fertility, například kryokonzervaci spermií nebo oocytů, pokud je to možné, před zahájením léčby.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Waskyra nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Je nutné zohlednit vliv látek použitých při mobilizačním a přípravném režimu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Léčbě přípravkem Waskyra předchází lékařské zákroky, konkrétně odběr hematopoetických kmenových buněk prostřednictvím mobilizace periferní krve pomocí G-CSF a plerixaforu následovaný aferézou, příprava před léčbou za použití rituximabu (monoklonální protilátka anti-CD20) a přípravný režim s redukovanou intenzitou, z nichž každý nese vlastní rizika. Při hodnocení bezpečnosti léčby přípravkem Waskyra má být kromě rizik souvisejících s genovou terapií zvažován bezpečnostní profil a informace o přípravku u léčivých přípravků používaných k mobilizaci periferní krve a v rámci myeloablativního přípravného režimu.

Nežádoucí účinky byly připisovány přípravě před léčbou (včetně mobilizace/leukaferézy), přípravnému režimu a reakcím v místě aplikace (velmi často hlášené infekce související se zdravotnickým prostředkem, krvácení v místě katétru).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost přípravku Waskyra byla hodnocena u 28 pacientů s WAS. Medián délky sledování činil 5,67 roku (rozmezí: 0,37–13,26 roku).

Vzhledem k malé populaci pacientů neposkytují nežádoucí účinky v tabulce níže úplný pohled na povahu a frekvenci těchto nežádoucích účinků.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže v klasifikaci podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA a podle frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky přiřítané mobilizaci/aferéze a přípravě před léčbou (G-CSF ± plerixafor, rituximab)

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté
Infekce a infestace		Aspergilová infekce Chřipka Infekce močových cest Pseudomonádová seps Aspirační pneumonie.
Poruchy krve a lymfatického systému		Anémie
Poruchy imunitního systému		Léková hypersenzitivita
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida	Bolest břicha Hemoragický průjem Krvácení z horní části gastrointestinálního traktu Otok rtů
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Erytém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie

Tabulka 2 Nežádoucí účinky přiřítané přípravnému režimu s redukovanou intenzitou (busulfan a fludarabin)

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému		Neutropenie Trombotická mikroangiopatie
Cévní poruchy		Šok
Gastrointestinální poruchy	Stomatitida	Zvracení Aftózní vřed
Poruchy jater a žlučových cest		Venoookluzivní onemocnění jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Kopřivka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Zánět sliznice
Vyšetření		Zvýšení jaterních enzymů
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Reakce spojená s podáním transfuze

Velmi často hlášené reakce v místě aplikace byly: infekce související se zdravotnickým prostředkem a krvácení v místě katétru.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií týkající se předávkování přípravkem Waskyra.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: dosud nepřidělena, ATC kód: dosud nepřidělen

Mechanismus účinku

Etuvetidigen autotemcel je genová terapie s použitím *ex vivo* geneticky modifikovaných autologních hematopoetických kmenových a progenitorových buněk CD34+. Autologní hematopoetické kmenové a progenitorové buňky (HSPC) CD34+ jsou izolovány a vyselektovány (*enriched*) z periferní krve pacienta po mobilizaci a následně transdukovány lentivirovým vektorem (LVV), který vnáší jednu nebo více kopií komplementární deoxyribonukleové kyseliny (cDNA) lidského genu pro Wiskottův-Aldrichův syndrom (WAS) do genomu buňky, čímž umožňuje geneticky modifikovaným buňkám exprimovat funkční protein WAS. Po podání se tyto geneticky modifikované buňky připojí a repopulují hematopoetický kompartment. Tyto geneticky modifikované buňky obsahující korigovaný protein WAS (WASP) se diferencují a produkují biologicky aktivní lymfoidní a myeloidní progenitory, jejichž potomstvo exprimuje protein WAS.

Klinická účinnost

Účinnost přípravku Waskyra byla hodnocena v klinickém vývojovém programu, který zahrnuje údaje celkem od 27 subjektů léčených v klinické studii s čerstvou formulací (n = 8), v klinické studii s kryokonzervovanou formulací (n = 10) a u pacientů léčených čerstvou formulací v rámci programu zvláštní léčby z humanitních důvodů (CUP, *compassionate use program*) a výjimek povolených nemocnicím (HE, *Hospital Exemptions*), společně označovaných jako program rozšířeného přístupu (EAP, *Expanded Access Program*) (HE, n = 3, CUP, n = 6).

Studie OTL-103-4

Hlavní důkaz účinnosti pochází z této klinické studie, ve které bylo etuvetidigenem autotemcelem léčeno 10 pacientů. Všechny 10 účastníků dokončilo alespoň 2 roky sledování, přičemž osm účastníků dokončilo 3 roky sledování. Šest účastníků absolvovalo pětiletou kontrolní návštěvu.

Pacienti byli zařazeni, pokud měli diagnózu WAS potvrzenou genetickou mutací a splňovali alespoň jedno z následujících kritérií: a) závažná mutace genu WAS, b) chybějící exprese proteinu Wiskottova-Aldrichova syndromu (WASP), c) závažné klinické skóre (klinické skóre podle Zhua ≥ 3) a současně nebyl dostupný příbuzný dárce shodný v systému HLA pro transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT).

Mutace genu WAS byla klasifikována jako závažná u všech kromě jednoho účastníka, u něhož závažnost mutace nebyla známa. Všichni účastníci měli v anamnéze krvácivé příhody, opakované infekce a kožní poruchy.

Ze studií byli vyloučeni pacienti s orgánovým postižením, těžkou aktivní infekcí nereagující na léčbu nebo s jiným závažným onemocněním či klinickým stavem, maligní neoplazií (kromě lokálního kožního nádoru) nebo s dokumentovanou anamnézou hereditárního nádorového predispozičního syndromu, myelodysplazií, cytogenetickými změnami charakteristickými pro myelodysplastický syndrom a akutní myeloidní leukemií nebo jinými závažnými hematologickými poruchami.

Ze studií byli vyloučeni pacienti, kteří prodělali alogenní transplantaci HSCT s průkazem reziduálních buněk dárce svého původu nebo genovou terapií, stejně jako pacienti s dokumentovanou infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV) (pozitivní HIV RNA a/nebo protilátky anti-p24).

Výsledky

Primární cílový parametr

Primárními cílovými parametry byly anualizovaná míra závažných infekcí v období 6 až 18 měsíců po genové terapii (GT) ve srovnání s 1 rokem před GT a anualizovaná míra středně závažných a závažných krvácivých epizod do 1 roku po GT ve srovnání s 1 rokem před GT. Míra výskytu příhod byla odhadnuta jako počet příhod vztažený k osoborokům sledování.

Závažné infekce: Anualizovaná míra závažných infekcí klesla z 2,40 na osoborok sledování (PYO) v období 12 měsíců před infuzí přípravku Waskyra na 0,20 na PYO v období 6–18 měsíců po podání přípravku Waskyra. Všechny závažné infekce byly stupně 3 podle Společných terminologických kritérií pro nežádoucí příhody (CTCAE).

Středně závažné a závažné krvácivé epizody: Kombinovaná anualizovaná míra středně závažných a závažných krvácivých příhod klesla z 0,90 příhod na PYO v období 12 měsíců před infuzí přípravku Waskyra na 0,30 příhod na PYO v prvních 12 měsících po podání přípravku Waskyra. Jedna závažná krvácivá příhoda (hemoragický průjem) byla hlášena v období > 3 let u jednoho pacienta.

Hlavní sekundární cílové parametry účinnosti:

Celkové přežití: Všech 10 účastníků bylo naživu s mediánem délky sledování 5,02 roku (rozmezí 2,32–5,43 roku).

Anualizovaná míra závažných infekcí a středně závažných a závažných krvácivých epizod po 2 a 3 letech po léčbě

Anualizovaná míra závažných infekcí klesla z 2,40 na osoborok sledování (PYO) v období 12 měsíců před infuzí na 0,10 na PYO v období 1–2 let po podání přípravku Waskyra a na 0 v období 2–3 let po podání přípravku Waskyra.

Kombinovaná anualizovaná míra středně závažných a závažných krvácivých příhod klesla z 0,90 příhod na PYO v období 12 měsíců před infuzí na 0,20 příhod na PYO v období 1–2 let po podání přípravku Waskyra a na 0 příhod na PYO v období 2–3 let po podání přípravku Waskyra.

Integrovaná analýza všech léčených pacientů

Za účelem posouzení celkové klinické účinnosti přípravku Waskyra byla provedena integrovaná analýza údajů ze dvou klinických studií (TIGET-WAS a OTL-103-4) a pacientů léčených v rámci EAP. Populace pro tuto analýzu zahrnuje všech 27 účastníků, kteří byli zařazeni a léčeni přípravkem Waskyra.

Charakteristiky pacientů

V celkové populaci pro integrovanou analýzu se věk subjektů v době genové terapie (GT) pohyboval od 1,0 roku do 35,1 roku. Osmnáct účastníků bylo ve věku < 5 let a devět bylo ≥ 5 let, z nichž dva byli dospělí, oba zařazení do EAP. V jednotlivých studiích bylo věkové rozmezí 1,1–12,4 roku ve studii Tiget-WAS, 1–9 let ve studii OTL-103-4 a 1,4–35,1 roku v EAP.

Mutace genu WAS byla klasifikována jako závažná u 22 účastníků a jako neznámé závažnosti u zbývajících pěti účastníků. U dvaceti šesti účastníků byly před zahájením léčby přítomny závažné klinické projevy WAS se skóre podle Zhua ≥ 3,0 a u jednoho účastníka s mírnějšími klinickými projevy (skóre podle Zhua 2,0) byla identifikována závažná mutace WAS.

Podání přípravku Waskyra

Podané dávky se pohybovaly v rozmezí od 7,0 do 31,0 CD34+ buněk 10⁶/kg. Medián dávky ve studii TIGET-WAS byl nižší než ve studii OTL-103-4 a v EAP. U 5 účastníků studie TIGET-WAS byl buněčný zdroj pro genový terapeutický přípravek získán odběrem kostní dřeně. U zbývajících pacientů ve studii TIGET-WAS a ve studii OTL-103-4 a EAP byla zdrojem CD34+ buněk mobilizovaná periferní krev, která poskytovala větší počet buněk.

Výsledky

Primární cílové parametry

Primárními cílovými parametry pro integrovanou analýzu byly celkové přežití a míra závažných infekcí a míra středně závažných a závažných krvácivých příhod.

Celkové přežití: Celková doba sledování všech 26 přeživších účastníků se pohybuje od 2,31 do 13,26 let. Po léčbě přípravkem Waskyra byla pozorována celková míra přežití 96 % (95% CI: 82–99 %). Jeden dospělý účastník léčený v EAP zemřel v důsledku fatální závažné nežádoucí příhody, která nesouvisela s přípravkem Waskyra.

Závažné infekce: Anualizovaná míra závažných infekcí klesla z 2,00 příhod na osoborok sledování (PYO) v období 12 měsíců před infuzí přípravku Waskyra na 0,12 v období 2–3 let po podání přípravku Waskyra.

Středně závažné a závažné krvácivé příhody: Kombinovaná anualizovaná míra středně závažných a závažných krvácivých příhod klesla z 2,00 příhod na osoborok sledování (PYO) v období 12 měsíců před GT na 0,16 příhod na PYO v období 2–3 let po podání přípravku Waskyra.

Tabulka 3: Integrovaná analýza: Anualizovaný výskyt závažných infekcí a výskyt středně závažných / závažných krvácivých příhod

Závažné infekce	Příprava před léčbou (n = 27)	6–18 měsíců (n = 26)	1–2 roky (n = 26)	2–3 roky (n = 26)
Osoboroky sledování	26,99	26,08	25,98	24,97
Počet (%) účastníků se závažnou infekcí	19 (70,4)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)
Počet závažných infekcí (výskyt)	54 (2,001)	4 (0,154)	4 (0,154)	3 (0,120)
95% interval spolehlivosti výskytu	1,5033–2,6110	0,0418□0,3931	0,0419□0,3942	0,0248□0,3511

Středně závažné + závažné krvácivé příhody	Příprava před léčbou (n = 27)	0–12 měsíců (n = 27)	1–2 roky (n = 26)	2–3 roky (n = 26)
Osoboroky sledování	26,99	26,35	25,98	24,97
Počet (%) účastníků s krvácivou příhodou	19 (70,4)	10 (37,0)	3 (11,5)	2 (7,7)
Počet krvácivých příhod (výskyt)	54 (2,001)	21 (0,797)	4 (0,154)	4 (0,160)
95% interval spolehlivosti výskytu	1,5033□2,6110	0,4933□1,2182	0,0419□0,3942	0,0436–0,4102

Sekundární cílové parametry

U všech hodnocených účastníků (n = 26) bylo pozorováno trvalé a stabilní přihojení genově korigovaných buněk od 1 měsíce po jednorázovém podání přípravku Waskyra a po celou dobu sledování po léčbě, přičemž doba sledování se pohybovala mezi 2 a 9 lety po genové terapii (GT). U všech účastníků došlo k výraznému zvýšení exprese WASP v trombocytech a lymfocytech, zvýšení počtu trombocytů a zlepšení funkčnosti T-buněk.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Waskyra je léčivý přípravek pro genovou terapii sestávající z autologních buněk, které byly geneticky modifikovány *ex vivo*. Povaha přípravku Waskyra je taková, že konvenční studie farmakokinetiky, absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace nejsou použitelné.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k povaze přípravku Waskyra nebylo možné provést standardní toxikologické hodnocení a nebyly provedeny konvenční studie mutagenity, kancerogenity a reprodukční a vývojové toxicity.

Farmakologie, toxicita a genotoxicita přípravku Waskyra byly hodnoceny *in vitro* a *in vivo*. Vzhledem k designu lentivirového vektoru WAS (LVV) a závislosti na koexprimaci jiných interagujících proteinů není protein WAS nadměrně exprimován ani při vysokém počtu kopií vektoru (VCN). Proto nebyla pozorována žádná toxicita způsobená nadměrnou expresí proteinu.

Studie toxicity byly provedeny *in vivo* na dvou různých modelech WAS knock-outovaných myší, kterým byly transplantovány Lin–buňky transdukované lentivirovým vektorem WAS (WAS LVV). Tyto studie prokázaly normální přihojení, diferenciaci a repopulaci lymfoidních tkání bez nežádoucích klinických známek, úmrtí a patologických změn souvisejících s integrací WAS LVV. V žádném z modelů nebyly zaznamenány žádné toxicity ani zvýšení tumorogeneze.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dimethylsulfoxid
Chlorid sodný
Roztok lidského albuminu

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

6 měsíců.

Po rozmrazení: maximálně 2 hodiny při pokojové teplotě (20–25 °C). U přípravků formulovaných v koncentraci 2×10^6 buněk/ml je maximální doba při pokojové teplotě 45 minut.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Infuzní vaky přípravku Waskyra musí být uchovávány v plynné fázi kapalného dusíku (< -130 °C) a musí zůstat zmrazené, dokud není pacient připraven k léčbě, aby bylo zajištěno, že pacientovi jsou podány životaschopné buňky.

Infuzní vak/vaky uchovávejte v kovové kazetě/kazetách. Neporušujte ochranný přebal před rozmrazením. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rozmrazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

50ml infuzní vak/vaky z ethylenvinylacetátu (EVA) se dvěma dostupnými vstupy pro napíchnutí, zabalený/zabalené v ochranném přebalu z EVA, umístěný/umístěné uvnitř kovové kazety.

Přípravek Waskyra je dodáván z místa výroby do skladu léčebného centra v kryopřepravce, která může obsahovat více kovových kazet určených pro jednoho pacienta.

Každá kovová kazeta obsahuje jeden infuzní vak přípravku Waskyra.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek Waskyra má být v rámci zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných, nepropustných nádobách.

- Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské krevní buňky. Zdravotníci pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Waskyra, musí přijmout vhodná opatření (používat rukavice, ochranný oděv a ochranu očí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.
- Přípravek Waskyra musí vždy zůstat při teplotě $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, dokud se obsah vaku nerozmrazí pro infuzi.

Určení dávky, která má být podána

- Je nutné pečlivě zvážit objem infuze ve vztahu k věku a tělesné hmotnosti pacienta. Pokud dávka přípravku Waskyra, která má být podána pacientovi, představuje více než jeden vak, je třeba před infuzí zajistit, aby byl objem léčivého přípravku, který má být podán, kompatibilní s doporučeným limitem dimethylsulfoxidu, tj. celkový podaný objem dimethylsulfoxidu má zůstat $< 1\%$ odhadovaného objemu plazmy pacienta. Maximální objem přípravku Waskyra, který má být podán, má proto zůstat $< 20\%$ odhadovaného objemu plazmy pacienta (viz bod 4.4).

Příprava infuze

- Pro každého pacienta může být určeno několik infuzních vaků. Každý infuzní vak je umístěn uvnitř ochranného přebalu, který je uložen v kovové kazetě.
- Přebalený infuzní vak/vaky musí být uchováván/uchovávány uvnitř kovové kazety/kazet v plynné fázi kapalného dusíku při teplotě $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, dokud není připraven k rozmrazení a podání.
- Je nutné evidovat všechny infuzní vaky a potvrdit, že každý infuzní vak je v rámci doby použitelnosti.

Kontrola před rozmrazením

- Nevyjímejte kovovou kazetu z kryogenního úložiště a nerozmrazujte přípravek Waskyra, dokud není pacient připraven k podání infuze. Načasování rozmrazování infuzního vaku/infuzních vaků obsahujících přípravek Waskyra a podání přípravku musí být koordinováno. Předem potvrďte čas infuze a upravte čas začátku rozmrazování tak, aby byl přípravek připraven k podání ve chvíli, kdy je pacient připraven.
- Otevřete kovovou kazetu a před rozmrazením zkontrolujte ochranný přebal a infuzní vak, zda nevykazují známky narušení integrity. Pokud dojde k narušení infuzního vaku, řiďte se místními pokyny pro nakládání s odpadem z lidského biologického materiálu a neprodleně kontaktujte držitele rozhodnutí o registraci.
- Před rozmrazením přípravku Waskyra je nezbytné ověřit, že se totožnost pacienta shoduje s jedinečnými informacemi o pacientovi uvedenými na štítcích obalů a na informačním listu šarže (LIS). Přípravek Waskyra je určen výhradně k autolognímu podání. Nerozmrazujte ani nepodávejte infuzi přípravku Waskyra, pokud informace na štítku specifickém pro pacienta na infuzním vaku neodpovídají danému pacientovi. Celkový počet infuzních vaků určených k podání musí být rovněž ověřen podle údajů specifických pro pacienta v informačním listu šarže (LIS).

Rozmrazení

- Po opatrném vyjmutí z kovové kazety rozmrazte infuzní vak v uzavřeném ochranném přebalu při teplotě $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ v zařízení pro řízené rozmrazování, dokud z infuzního vaku nezmizí viditelný led.

- Po dokončení rozmrazování je nutno vak okamžitě vyjmout z rozmrazovacího zařízení. Aby byla zachována životaschopnost přípravku, doporučuje se, aby byl přípravek Waskyra podán okamžitě po ukončení rozmrazování. Podání musí být dokončeno do 2 hodin od rozmrazení.
- Ochranný přebal je nutno opatrně otevřít a vyjmout z něj infuzní vak, který má být až do podání infuze uchovávan při pokojové teplotě (20–25 °C). Vak jemně promněte, aby se disperze promísila. Obsah infuzního vaku je nutno zkontrolovat, zda neobsahuje zbývající viditelný shluk buněk. Malé shluky buněčného materiálu je třeba rozptýlit jemným ručním promícháním. Vak netřeste.
- Infuzní vak se nemá před infuzí umývat, odstřeďovat, nemají se z něj odebírat vzorky a/nebo nemá být resuspendován v novém médiu.
- Přípravek Waskyra nesmí být ozařován, protože ozáření by mohlo vést k jeho deaktivaci.
- Pokud je pro léčebnou dávku pro pacienta k dispozici více než jeden infuzní vak, další vak má být rozmrazen až po úplném ukončení infuzního podání obsahu předchozího vaku.

Podání

- Přípravek Waskyra má být podán cestou intravenózní infuze prostřednictvím centrálního žilního katétru, v souladu se standardními postupy daného pracoviště uplatňovanými pro podávání přípravků buněčné terapie.
- Doporučená sada pro podávání se skládá ze sady pro transfuzi krve vybavené 200µm filtrem.
- Každý vak má být infuzní samospádem do 2 hodin od rozmrazení, včetně případných přerušení během infuze, aby byla zachována maximální životaschopnost přípravku.
- Maximální rychlost infuze je 5 ml/kg/h a obsah každého vaku má být podán přibližně do 30 minut.
- Pokud je zapotřebí více než jeden vak přípravku Waskyra, smí se v jednom okamžiku rozmrazovat vždy pouze jeden vak léčivého přípravku.
- Pacienty, kteří nebyli dříve vystaveni dimethylsulfoxidu, je nutno pečlivě sledovat. Vitální funkce (krevní tlak, srdeční frekvence a saturace kyslíkem) a výskyt jakéhokoli příznaku je třeba monitorovat po dobu až 3 hodin po infuzi.
- Na konci infuze propláchněte veškerý přípravek Waskyra zbývající v infuzním vaku a připojeném setu injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), aby se zajistilo, že pacientovi bude podáno co nejvíce buněk. Je nutné pečlivě zvážit objem infuze ve vztahu k věku a tělesné hmotnosti pacienta.

Opatření, která je nutno učinit při likvidaci léčivého přípravku

- S nepoužitými léčivými přípravky a veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Waskyra (pevný a kapalný odpad), je třeba zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem a zlikvidovat jej v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

Náhodná expozice

- V případě náhodné expozice se musí dodržovat místní pokyny pro zacházení s biologickým materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně byly v kontaktu s přípravkem Waskyra, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Řím
Itálie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1996/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

AGC Biologics S.p.A.
Via Meucci 3
Openzone
20091 Bresso (MI)
Itálie

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

AGC Biologics S.p.A.
Via Meucci 3
Openzone
20091 Bresso (MI)
Itálie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením přípravku Waskyra na trh v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci (MAH) musí dohodnout s národní regulační autoritou na obsahu a formátu edukačních materiálů pro rodiče/pečovatele a zdravotnické pracovníky, podrobnostech omezeného předepisování a řízeného přístupu/formuláři informovaného souhlasu s přípravkem, včetně komunikačních médií, způsobů distribuce a všech dalších aspektů programu.

Edukační/bezpečnostní poradenské nástroje pro zdravotnické pracovníky mají zdravotnickým pracovníkům zdůraznit důležitá rizika přípravku Waskyra s pokyny, jak tato rizika minimalizovat, včetně potenciálního rizika leukemie/lymfomu nebo malignit solidních orgánů a potřeby monitorování léčených pacientů z hlediska známek a symptomů onkogenní transformace, leukemie nebo lymfomu nebo malignit solidních orgánů a potenciálních rizik selhání příhojení, a upozornit je na důležitost monitorování a dlouhodobého sledování.

Co se týká rodičů/pečovatelů, edukační materiál uvádí, jaké kroky učinit, kdy a jak kontaktovat příslušného odborného lékaře v případě nežádoucích účinků, jakýchkoli příznaků nebo obav, a jak hlásit nežádoucí účinky přípravku a také důležitost pravidelného a dlouhodobého monitorování.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Waskyra uveden na trh, byl zaveden systém zaměřený na kontrolu distribuce přípravku nad rámec rutinních opatření k minimalizaci rizik.

Před předepsáním, výrobou, výdejem a podáním přípravku musí být splněny následující požadavky:

- Přípravek Waskyra bude k dispozici pouze v léčebných centrech proškolených držitelem rozhodnutí o registraci, aby byla zajištěna sledovatelnost buněk pacienta a vyrobeného léčivého přípravku mezi ošetřující nemocnicí a místem výroby.
- Přípravek Waskyra bude podáván ve specializovaném transplantačním centru lékaři s předchozí zkušeností s léčbou a ošetřováním pacientů s Wiskottovým-Aldrichovým syndromem a s použitím přípravků pro *ex vivo* genovou terapii s obsahem autologních CD34+ buněk.
- Před zahájením léčby je vyžadován vyplněný formulář informovaného souhlasu s použitím tohoto léčivého přípravku.
- Výběr léčebných center bude prováděn ve spolupráci s národními zdravotnickými orgány.
- Jako součást procesu kvalifikace centra absolvují zdravotničtí pracovníci školení zaměřené na edukační/bezpečnostní poradenské nástroje pro lékaře.

• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Intervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Za účelem dalšího charakterizování dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku Waskyra u pacientů ve věku od 6 měsíců s Wiskottovým-Aldrichovým syndromem (WAS), kteří mají mutaci v genu WAS, u nichž je vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk a není dostupný vhodný příbuzný dárce hematopoetických kmenových buněk s kompatibilním lidským leukocytárním antigenem (HLA), provede držitel rozhodnutí o registraci (MAH) intervenční poregistrační studii podle dohodnutého protokolu a předloží její výsledky.	CSR: 31. prosince 2046

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KOVOVÁ KAZETA

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Waskyra 2–10 × 10⁶ buněk/ml infuzní disperze
etuvetidigen autotemcel (CD34+ buňky)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky.

Jeden infuzní vak specifický pro konkrétního pacienta obsahuje etuvetidigen autotemcel v koncentraci závislé na výrobní šarži, tvořený autologní populací buněk obohacenou CD34⁺ buňkami, která obsahuje hematopoetické kmenové a progenitorové buňky (HSPC) transdukované *ex vivo* za použití lentivirového vektoru kódujícího lidský gen pro Wiskottův-Aldrichův syndrom (WAS).

Jeden infuzní vak o objemu 10–20 ml obsahuje 2–10 × 10⁶ buněk/ml

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také dimethylsulfoxid, roztok lidského albuminu a chlorid sodný. Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

Jeden infuzní vak o objemu 10–20 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

K intravenóznímu podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze autologní použití.

8. POUŽITELNOST

EXP

Doba použitelnosti po rozmrazení: 2 hodiny při pokojové teplotě (20–25 °C)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte zmrazené (< –130 °C). Infuzní vak uchovávejte v kovové kazetě, dokud není připraven k rozmrazení a podání. Ochranný přebal odpečťujte až po rozmrazení. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Řím
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1996/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

DIN:
COI ID:
SEC:
Č.š.:
ID vaku:

Počet infuzních vaků a počet buněk CD34+ na vak u tohoto pacienta najdete v informačním listu šarže.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

Neuplatňuje se.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

OCHRANNÝ PŘEBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Waskyra 2–10 × 10⁶ buněk/ml infuzní disperze
etuvetidigen autotemcel (CD34⁺ buňky)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky.

Jeden infuzní vak specifický pro konkrétního pacienta obsahuje etuvetidigen autotemcel v koncentraci závislé na výrobní šarži, tvořený autologní populací buněk obohacenou CD34⁺ buňkami, která obsahuje hematopoetické kmenové a progenitorové buňky (HSPC) transdukované *ex vivo* za použití lentivirového vektoru kódujícího lidský gen pro Wiskottův-Aldrichův syndrom (WAS).

Jeden infuzní vak o objemu 10–20 ml obsahuje 2–10 × 10⁶ buněk/ml

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také dimethylsulfoxid, roztok lidského albuminu a chlorid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

Jeden infuzní vak o objemu 10–20 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

K intravenóznímu podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JSOU POTŘEBNÁ

Pouze autologní použití.

8. POUŽITELNOST

EXP:

Doba použitelnosti po rozmrazení: 2 hodiny při pokojové teplotě (20–25 °C)

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a převázejte zmrazené (< –130 °C). Infuzní vak uchovávejte v kovové kazetě, dokud není připraven k rozmrazení a podání. Ochranný přebal odpečťujte až po rozmrazení. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Řím
Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1996/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

DIN:
COI ID:
SEC:
Č.š.:
ID vaku:

Počet infuzních vaků a počet buněk CD34+ na vak u tohoto pacienta najdete v informačním listu šarže.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INFUZNÍ VAK****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Waskyra 2–10 × 10⁶ buněk/ml infuzní disperze
etuvetidigen autotemcel (CD34+ buňky)
intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP:

Doba použitelnosti po rozmrazení: 2 hodiny při pokojové teplotě (20–25 °C)

4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Č.š.:
DIN:
SEC:
ID vaku:
COI ID:

Počet infuzních vaků a počet buněk CD34+ na vak u tohoto pacienta najdete v informačním listu šarže.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET JEDNOTEK

10–20 ml buněčné disperze ve vaku.

6. JINÉ

Pouze autologní použití.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INFORMAČNÍM LISTU ŠARŽE PŘIKLÁDANÉM KE KAŽDÉ ZÁSILCE PRO JEDNOHO PACIENTA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Waskyra 2–10 × 10⁶ buněk/ml infuzní disperze
etuvetidigen autotemcel (CD34+ buňky)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Autologní populace obohacená o CD34+ buňky, která obsahuje hematopoetické kmenové a progenitorové buňky (HSPC) transdukované *ex vivo* lentivirovým vektorem kódujícím lidský gen pro Wiskottův-Aldrichův syndrom (WAS).

3. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET, A DÁVKA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

INFORMACE O DODÁVANÉ ŠARŽI/ŠARŽÍCH

Do zásilky je zahrnuta / jsou zahrnuty následující šarže:

Číslo šarže	ID vaku	Objem infuzní disperze (ml)	Síla (x10 ⁶ buněk/ml)	Celkem CD34 ⁺ buněk (x10 ⁶)	Datum použitelnosti (DD-MM-RRRR)

Celkový počet vaků:

Celkový počet CD34+ buněk (x10⁶):

Podaná dávka (vypočítaná na základě tělesné hmotnosti pacienta v době odběru buněk) je:
 × 10⁶ CD34+ buněk/kg

Minimální doporučená dávka přípravku Waskyra k podání je 7 × 10⁶ CD34+ buněk/kg. V klinických hodnoceních byly podávány dávky až 31 × 10⁶ CD34+ buněk/kg.

Dávka, která má být podána, má být stanovena ošetřujícím lékařem na základě celkového počtu dodaných buněk CD34+, tělesné hmotnosti pacienta v době léčby a skutečnosti, že každý použitý vak musí být podán celý.

Pokud je potřeba více než jeden vak přípravku Waskyra, je třeba před infuzí zajistit, aby byl objem léčivého přípravku, který má být podán, kompatibilní s doporučeným **limitem dimethylsulfoxidu**, tj. celkový podaný objem dimethylsulfoxidu má zůstat < 1 % odhadovaného objemu plazmy pacienta.

Proto maximální objem přípravku Waskyra, který má být podán, má zůstat < 20 % odhadovaného objemu plazmy pacienta.

4. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

5. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JSOU POTŘEBNÁ

Uložte si tento dokument a mějte jej k dispozici při přípravě přípravku Waskyra k podání.

Pouze k autolognímu podání.

6. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

NÁVOD K UCHOVÁVÁNÍ A POUŽITÍ

Uchovávejte a převázejte zmrazené (< -130 °C). Infuzní vak uchovávejte v kovové kazetě, dokud není připraven k rozmrazení a podání. Ochranný přebal odpečťujte až po rozmrazení. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

Doba použitelnost: 6 měsíců při teplotě < -130 °C. Doba použitelnosti po rozmrazení: 2 hodiny při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C)

7. POUŽITELNOST A DALŠÍ INFORMACE SPECIFICKÉ PRO ŠARŽI

Informace jsou uvedeny v tabulce v bodě 3 výše.

8. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

9. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COI ID:

Tělesná hmotnost při prvním odběru (kg):

DIN:

SEC:

10. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Řím
Itálie

11. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA
--

EU/1/25/1996/001

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta nebo pečovatele

Waskyra 2–10 × 10⁶ buněk/ml infuzní disperze etuvetidigen autotemcel

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám (Vašemu dítěti) bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám vydá kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace o Vaší léčbě přípravkem Waskyra. Pečlivě si ji přečtěte a postupujte podle pokynů na ní uvedených.
- Kartu pacienta noste neustále u sebe a vždy ji předejte lékaři nebo zdravotní sestře, když Vás bude prohlížet nebo když půjdete do nemocnice.
- Informace v této příbalové informaci jsou určeny pro Vás nebo pro Vaše dítě – avšak dále bude v příbalové informaci uvedeno pouze oslovení „Vy“.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Waskyra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Waskyra podán
3. Jak se přípravek Waskyra vyrábí a podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Waskyra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Waskyra a k čemu se používá

Waskyra je přípravek pro genovou terapii, který obsahuje léčivou látku etuvetidigen autotemcel. Přípravek pro genovou terapii funguje tak, že do těla dodá gen, který opraví genetickou vadu. Tento přípravek je vyroben speciálně pro Vás, z Vašich vlastních krvetvorných buněk.

Přípravek Waskyra se používá k léčbě závažného onemocnění nazývaného Wiskottův-Aldrichův syndrom (WAS) u osob ve věku od 6 měsíců, které mají mutaci v genu WAS, pro něž je vhodná transplantace krvetvorných (hematopoetických) kmenových buněk (HSC) a není dostupný vhodný příbuzný dárce těchto buněk k transplantaci. Krvetvorné kmenové buňky jsou nezralé buňky, které se mohou vyvinout ve všechny typy krevních buněk, včetně bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček (části krve, které napomáhají jejímu srážení).

Lidé s WAS mají mutaci (změnu) v genu, který poskytuje instrukce pro tvorbu proteinu (bílkoviny) WAS. Protein WAS pomáhá bílým krvinkám správně se pohybovat a správně fungovat v boji proti infekcím. Pomáhá také krevním destičkám správně se tvořit, aby zastavily krvácení. Mutace v tomto genu vede k vadnému nebo chybějícímu proteinu WAS. To může způsobovat život ohrožující komplikace, například krvácivé epizody a infekce.

Přípravek Waskyra se připravuje z Vašich vlastních krvetvorných kmenových buněk, které jsou v laboratoři upraveny pomocí viru. Tento virus byl upraven tak, aby se nemohl v těle šířit, ale aby

dokázal do krvetvorných kmenových buněk dodat správnou kopii genu WAS. Upravené krvetvorné kmenové buňky jsou pacientovi podány zpět formou infuze (kapačky) a mohou tvořit krevní buňky, které jsou schopné produkovat protein WAS, což by mělo vést ke zlepšení onemocnění.

Máte-li jakékoli otázky ohledně toho, jak přípravek Waskyra působí nebo proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Waskyra podán

Přípravek Waskyra Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na kteroukoli složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud se domníváte, že byste mohl(a) být alergický(á), poraďte se se svým lékařem.
- pokud jste v minulosti podstoupil(a) genovou terapii připravenou z krvetvorných kmenových buněk nebo alogenní (od jiného dárce) transplantaci HSC, u které je prokázána přítomnost zbytkových buněk pocházejících od dárce.

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Waskyra

Lékař:

- Zkontroluje Vaše plíce, srdce, ledviny, játra, mozek, kůži, štítnou žlázu a také životní funkce, například krevní tlak. Před léčbou je nutné celkové lékařské vyšetření.
- Posoudí přítomnost známek infekce. Před podáním přípravku Waskyra má být jakákoli infekce vyléčena.
- Zkontroluje, zda nemáte hepatitidu (žloutenku) typu B, hepatitidu typu C, infekci lidským T-lymfotropním virem (HTLV), HIV nebo mykoplazmaty. Pokud máte aktivní infekci způsobenou některým z těchto původců, může být léčba přípravkem Waskyra odložena nebo zcela zrušena.
- Zkontroluje Vaši kostní dřeň, aby se ujistil, že nemáte známky leukemie nebo myelodysplazie (onemocnění, kdy kostní dřeň nevytváří dostatek zdravých krevních buněk nebo krevních destiček). Pokud máte příznaky těchto onemocnění, mohou zabránit léčbě přípravkem Waskyra.

Před léčbou přípravkem Waskyra

- Před podáním je přípravek Waskyra testován, aby se ověřilo, že neobsahuje infekční mikroorganismy, protože existuje teoretické riziko infekce. Lékaři a zdravotní sestry Vás budou během infuze sledovat, zda se neobjeví známky infekce, jako je horečka, zimnice, pocení, únava, bolest v krku apod., a v případě potřeby poskytnou léčbu. Pokud se tyto známky a příznaky objeví, poraďte se se svým lékařem.

Při podání přípravku Waskyra

- Informace o buněčných léčivých přípravcích, jako je přípravek Waskyra, musí být uchovávány po dobu 30 let v nemocnici. Uchovávané informace budou zahrnovat Vaše jméno a číslo šarže přípravku Waskyra, který Vám byl podán.

Po léčbě přípravkem Waskyra

- Po podání přípravku Waskyra budete sledován(a) pomocí pravidelných krevních testů. Ty budou zahrnovat měření protilátek v krvi, známých jako *imunoglobuliny*. Pokud bude hladina imunoglobulinů nízká, může být nutná léčba náhradou imunoglobulinů. Váš lékař s Vámi tuto možnost v případě potřeby prodiskutuje.

- Můžete dostat přípravky k léčbě infekcí (bakteriálních, plísňových a virových) k prevenci a léčbě infekcí, zejména během období neutropenie (období s nízkým počtem určitého druhu bílých krvinek) po přípravné léčbě. Během hospitalizace mají být používána opatření k prevenci infekcí a postupy izolace podle místních standardů.
- Virová nálož cytomegaloviru, viru Epsteina-Barrové, herpes simplex viru a adenoviru bude stanovována týdně z periferní krve do dne +90. Pokud budou výsledky opakovaně negativní, může být interval testování po dni +90 prodloužen. Pokud budete pozitivní na cytomegalovirus, bude Vám podle místních standardů podána časná léčba ganciklovirem, valganciklovirem nebo foskarnetem.
- Po dobu několika týdnů po přípravné léčbě a infuzi přípravku Waskyra můžete vykazovat výrazné snížení počtu krevních buněk, včetně výrazného poklesu počtu neutrofilů (určitého druhu bílých krvinek). Proto máte být často sledován(a) pomocí kompletního krevního obrazu po dobu nejméně 6 týdnů po infuzi nebo do obnovení krvetvorby, a infekce mají být léčeny podle standardních pokynů a lékařského uvážení. Pokud se u Vás objeví únava a slabost, infekce nebo snadná tvorba modřin či krvácení, obraťte se na svého lékaře. Podpůrné transfuze ozářených koncentrátů červených krvinek a krevních destiček mají být podávány podle lékařského uvážení a zvyklostí zdravotnického zařízení.
- Potenciálně významným rizikem po infuzi přípravku Waskyra je selhání připojení. Při přetrvávajícím poklesu počtu neutrofilů má být zahájeno podávání růstového faktoru (faktoru stimulující kolonie granulocytů, G-CSF), aby se podpořilo obnovení kostní dřeně, nebo dříve podle lékařského uvážení. Pokud selhání připojení a nízký počet neutrofilů přetrvávají navzdory použití G-CSF, doporučuje se podání záložních autologních (vlastních) kmenových buněk, které nebyly geneticky upraveny.
- Po léčbě můžete být požádán(a), abyste byl(a) sledován(a) po dobu až 15 let, aby bylo možné lépe porozumět dlouhodobým účinkům přípravku Waskyra.
- Pokud budete potřebovat transfuzi krve před nebo po podání přípravku Waskyra, mají Vám být podány ozářené krevní přípravky. To znamená, že počet bílých krvinek (nazývaných lymfocyty) byl snížen, aby se minimalizovalo riziko reakce na transfuzi. Lékař bude sledovat případné reakce na krevní transfuzi.
- Vložení nového genu do kmenových buněk může přispět k riziku vzniku krevních nádorů, například leukemie (nádorového onemocnění bílých krvinek) a lymfomu (nádorového onemocnění lymfocytů, bílých krvinek podílejících se na obranyschopnosti organismu). Ačkoliv se to v klinických studiích dosud neprokázalo, je to vzhledem k povaze tohoto léčivého přípravku možné. Po ukončení léčby Vás bude lékař sledovat, zda se u Vás neobjeví známky leukemie, lymfomu nebo zhoubného nádoru solidních orgánů (orgánů s pevnou strukturou).
- Přípravek Waskyra se připravuje s použitím částí viru, které byly upraveny tak, aby nemohly způsobit infekci. To může vést k falešně pozitivnímu výsledku testu na HIV. V případě potřeby lze k vyloučení infekce HIV použít přesnější testy.
- Léčiva látka přípravku Waskyra může být dočasně vylučována krví, spermatem, mateřským mlékem nebo tělesným odpadem, tento proces se nazývá *shedding*. Po léčbě přípravkem Waskyra proto nebudete moci darovat krev, krevní složky (plazmu), orgány, tkáně nebo buňky.

Když léčbu přípravkem Waskyra nelze dokončit

Výroba přípravku Waskyra nemusí být úspěšná, pokud množství kmenových buněk odebraných z Vaší krve není dostatečné nebo pokud se po odběru kmenových buněk vyskytnou potíže při přípravě léčivého přípravku. V takovém případě můžete být požádán(a) o opakování odběru kmenových buněk, pokud je to možné, nebo Vám může být nabídnuta jiná léčba.

Před podáním přípravku Waskyra Vám bude podán přípravný režim, který odstraní buňky z kostní dřeně a vytvoří tak prostor pro genově modifikované kmenové buňky v přípravku Waskyra, aby se mohly v kostní dřeni uchytit (*přihojit se*).

Pokud přípravek Waskyra nemůže být podán poté, co jste podstoupil(a) přípravný režim, nebo pokud se modifikované kmenové buňky ve Vašem těle neuchytí, může Vám lékař podat infuzi záchranných buněk z dříve odebraného záložního vzorku (viz také bod 3 „*Jak se přípravek Waskyra podává*“). Záchranné buňky neobsahují funkční gen WAS a nebudou vytvářet protein WAS. Pro více informací se obraťte na svého lékaře.

Bezpečnost a účinnost přípravku Waskyra u pacientů mladších 6 měsíců nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje a přípravek Waskyra nelze pacientům mladším 6 měsíců podávat.

Další léčivé přípravky a přípravek Waskyra

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

- Nejméně jeden měsíc před podáním přípravků k mobilizaci krve nebo odběrem krevních vzorků a nejméně 7 dní po infuzi přípravku Waskyra nemáte užívat žádné přípravky k léčbě infekce HIV, protože tyto přípravky mohou ovlivnit tvorbu a časné fungování přípravku Waskyra.
- Nesmí Vám být podány takzvané **živé vakcíny**, a to po dobu 6 týdnů před podáním přípravným režim v rámci přípravy na léčbu přípravkem Waskyra, ani po léčbě, dokud se Váš imunitní systém (obranyschopnost organismu) nezotaví.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Waskyra nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Těhotenství a kojení

Tato léčba se nesmí podávat během těhotenství kvůli možným účinkům přípravků podávaných v rámci přípravného režimu. Účinky přípravku Waskyra u těhotných žen nejsou známy. Po podání přípravku Waskyra se o těhotenství poraďte se svým lékařem.

Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná a byla jste léčena přípravkem Waskyra, poraďte se okamžitě se svým lékařem.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, bude Vám před zahájením podávání přípravků používaných při mobilizaci krve a v rámci přípravného režimu proveden těhotenský test, abyste se ověřilo, že nejste těhotná.

Antikoncepce u mužů a žen

Pokud jste žena, která může otěhotnět, nebo muž schopný počít dítě, musíte používat účinnou metodu antikoncepce (ochrany proti početí) od začátku mobilizační léčby a po dobu alespoň 6 měsíců po podání přípravku Waskyra. O vhodných metodách antikoncepce se poraďte se svým lékařem.

Kojení

Kojení je třeba během přípravného režimu přerušit vzhledem k možným účinkům přípravků používaných v rámci přípravného režimu. Není známo, zda mohou složky přípravku Waskyra přecházet do mateřského mléka.

Lékař s Vámi probere přínos kojení pro Vaše dítě ve srovnání s možnými riziky léčby.

Plodnost u mužů a žen

Může se stát, že po podání přípravku používaného v rámci přípravného režimu nebude možné, abyste otěhotněla nebo počal dítě. Před zahájením léčby byste měl(a) se svým lékařem probrat dostupné možnosti. Ty mohou zahrnovat uchování reprodukčního materiálu (například vajíček nebo spermií) pro pozdější použití.

Přípravek Waskyra obsahuje sodík a dimethylsulfoxid

Tento léčivý přípravek obsahuje 35–560 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné dávce. To odpovídá 2 až 28 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Doporučený maximální denní příjem sodíku u dospělých (2 g/den) má být u dětí upraven směrem dolů podle jejich energetických potřeb ve srovnání s dospělými.

Tento léčivý přípravek obsahuje 55 mg/ml dimethylsulfoxidu (látky používané k uchovávání zmrazených buněk), který může způsobit náhlé, závažné alergické reakce. Lékař nebo zdravotní sestra Vás během infuze a každou hodinu po dobu 3 hodin po infuzi budou pečlivě sledovat kvůli možným reakcím.

3. Jak se přípravek Waskyra vyrábí a podává

Protože je přípravek Waskyra vyráběn z Vašich vlastních krvetvorných kmenových buněk, bude Vám přibližně 2 až 3 měsíce před léčbou odebrána krev pro přípravu léčivého přípravku. Kmenové buňky lze získat z krve, která se odebírá ze žíly. Pro více informací se obraťte na svého lékaře.

Když jsou kmenové buňky odebírány z krve:

- Před podáním přípravku Waskyra Vám budou podány dva typy přípravků:
 - **přípravek k mobilizaci krve**, který přesune krvetvorné kmenové buňky z kostní dřeně do krevního oběhu
 - **přípravky pro přípravný režim**, které vytvoří v kostní dřeni prostor pro nové kmenové buňky, které Vám budou podány

Další informace naleznete v příbalových informacích těchto léčivých přípravků.

(Viz bod 3 „*Jak se přípravek Waskyra vyrábí a podává*“ a bod 4 „*Možné nežádoucí účinky*“, kde jsou uvedeny další informace o těchto přípravcích, včetně možných nežádoucích účinků.)

- Odběr krvetvorných kmenových buněk proběhne pomocí dočasně zavedeného centrálního žilního katétru. Centrální žilní katétr je tenká, ohebná trubička, kterou lékař zavede do velké žíly, aby měl přístup do krevního oběhu. Další katétr bude zaveden před zahájením přípravné léčby, aby bylo možné podat přípravek Waskyra a další léky a také odebrat krev na vyšetření. Při zavedení katétru se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, jako jsou infekce nebo krvácení, i když ne u každého. Lékař a zdravotní sestry budou sledovat případné komplikace.
- Nejprve Vám bude podán přípravek k mobilizaci krve, který přesune krvetvorné kmenové buňky z kostní dřeně do krevního oběhu (viz bod 2 „*Upozornění a opatření*“).

- Krvetvorné kmenové buňky pak lze odebrat pomocí přístroje, který odděluje krevní složky (*přístroj pro aferézu*). Může trvat více než 1 den, než se shromáždí dostatek krvetvorných kmenových buněk k výrobě přípravku Waskyra.

Kmenové buňky odebrané z krve budou rozděleny dvě části:

- **Záložní vzorek**, který bude zmrazen a uložen. Může být podán jako záchranné kmenové buňky, pokud přípravek Waskyra nemůže být podán nebo pokud neúčinkuje (viz „*Když nelze léčbu přípravkem Waskyra dokončit*“ v bodě 2).
- **Léčebný vzorek**, který bude předán výrobcí k výrobě přípravku Waskyra vložením funkční kopie genu WAS do kmenových buněk ve vzorku.

Jak Vám bude přípravek Waskyra podán

- Přípravek Waskyra Vám bude podán ve specializovaném léčebném centru lékaři vyškolenými v používání tohoto typu přípravků.
- Přípravek Waskyra se podává nitrožilně (intravenózně) infuzí (kapačkou) prostřednictvím centrálního žilního katétru. Je možné, že bude podán více než jeden infuzní vak tohoto přípravku.
- Lékaři zkontrolují, zda jsou všechny infuzní vaky přípravku Waskyra označeny jako vyrobené z Vašeho vlastního vzorku.
- Léčba přípravkem Waskyra je jednorázová. Nebude Vám podán znovu.

Kdy	Co se stane	Proč
Přibližně 2 měsíce před infuzí přípravku Waskyra	Přípravky k mobilizaci krve se podávají podkožní injekcí po dobu 4 až 6 dnů	Pro přesun krvetvorných kmenových buněk z kostní dřeně do krevního oběhu
Přibližně 2 měsíce před infuzí přípravku Waskyra	Mobilizovaná krev se odebírá za 2 až 3 dny	Pro získání krvetvorných kmenových buněk pro výrobu přípravku Waskyra. Část odebraných kmenových buněk bude uchovávána odděleně, aby v případě potřeby posloužila jako záchranné buňky
Přibližně 3 týdny před infuzí přípravku Waskyra	Jednorázově je podán lék nazývaný rituximab, podá se nitrožilně prostřednictvím katétru	Pro snížení počtu bílých krvinek produkujících protilátky namířené proti Vašemu tělu a usnadnění připojení geneticky upravených buněk po infuzi přípravku Waskyra
5 dní před infuzí přípravku Waskyra	Dva léky pro přípravný režim (busulfan a fludarabin) jsou v nemocnici podávány po dobu 2–3 dnů nitrožilně prostřednictvím katétru	Pro přípravu kostní dřeně na léčbu. Tyto léky zničí buňky v kostní dřeni, aby mohly být nahrazeny geneticky upravenými buňkami v přípravku Waskyra
15 až 30 minut před infuzí přípravku Waskyra	Může být podán lék zvaný antihistaminikum	S cílem předejít alergické reakci na infuzi

Zahájení infuze přípravku Waskyra	Bude podán přípravek Waskyra pomocí infuze (kapačky) do žíly. Bude podán v nemocnici, přičemž podání každého infuzního vaku bude trvat asi 30 minut. Počet vaků se bude u jednotlivých pacientů lišit.	Pro podání kmenových buněk obsahujících správný gen WAS do krevního oběhu, který je dopraví do kostní dřeně,
Po infuzi přípravku Waskyra	Zůstanete v nemocnici po dobu přibližně 4–8 týdnů	Pro zotavení. Budete sledován(a), aby se ověřilo, zda léčba funguje a aby bylo možné léčit případné nežádoucí účinky, dokud lékař nebude přesvědčen, že je pro Vás bezpečné nemocnici opustit.

4. Možné nežádoucí účinky

Během klinických hodnocení prováděných s přípravkem Waskyra nebyly žádné nežádoucí účinky přičítány samotnému léčivému přípravku. Postupy a přípravky potřebné k podání tohoto přípravku však mohou v kombinaci s Vaším zdravotním stavem způsobit nežádoucí účinky, i když ne u každého se projeví.

Závažné nežádoucí účinky – okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc

Vyhledejte neodkladnou lékařskou pomoc, pokud si všimnete některého z následujících příznaků (mohou být závažné):

Kombinace několika následujících příznaků: horečka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), zimnice, kašel, dušnost, zrychlený srdeční tep, zmatenost, celkový pocit nemoci. Může se jednat o závažnou infekci (včetně infekce způsobené plísní rodu *Aspergillus*), sepsi (včetně sepse způsobené bakterií rodu *Pseudomonas*) nebo aspirační pneumonii (zánět plic způsobený vdechnutím např. potravy) – okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Neobvyklé modřiny nebo krvácení, bledá kůže, extrémní únava, zmatenost, snížené močení nebo otoky nohou/kotníků mohou svědčit o krevních sraženinách v malých cévách, tzv. „trombotické mikroangiopatii“ – urychleně vyhledejte lékařskou pomoc.

Kombinace bolesti břicha, otoků, náhlého zvýšení tělesné hmotnosti, zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka) a tmavé moči svědčí o závažném onemocnění jater (venookluzivní onemocnění jater), které se může objevit po podání přípravků pro přípravný režim – ihned kontaktujte lékaře.

Krvácení z horní části trávicího traktu: zvracení krve nebo materiálu, který vypadá jako kávová sedlina, černá, dehtovitá stolice, pocit na omdlení nebo závratě – okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Závažné hypersenzitivní (alergické) reakce, které mohou zahrnovat i šok: kopřivka nebo vyrážka, svědění, zčervenání, otok rtů, obličeje, jazyka nebo hrdla, sípání nebo potíže s dýcháním, závratě nebo mdloby – okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Reakce na transfuzi (během transfuze nebo po ní): horečka nebo zimnice, dušnost, bolest na hrudi/v zádech, tmavá moč – okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Další nežádoucí účinky (uvedeny podle frekvence, počínaje nejčastějšími)

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

Zánět sliznice dutiny ústní (bolestivost nebo vředy v ústech)

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

Chřipka

Infekce močových cest

Neutropenie (nízký počet bílých krvinek)

Anémie (nízký počet červených krvinek)

Bolest břicha

Krvavý průjem

Zvracení

Kopřivka

Šok

Otok rtů

Afty (vředy v ústech)

Erytém (zčervenání kůže)

Horečka

Zánět sliznic (zánět sliznice v ústech, nose/krku nebo ve střevě)

Zvýšená hladina jaterních enzymů (zvýšení jaterních enzymů v krevních testech)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Waskyra uchovávat

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře.

Vzhledem k tomu, že tento léčivý přípravek bude podáván v nemocnici, je nemocnice odpovědná za správné uchovávání léčivého přípravku před a během jeho použití a také za jeho správnou likvidaci.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku vnějšího obalu a infuzního vaku.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud je infuzní vak poškozený nebo pokud vak prosakuje.

Uchovávejte při teplotě $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přípravek nerozmrazujte, dokud není připraven k použití. Po rozmrazení uchovávejte při pokojové teplotě ($20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$) a použijte do 2 hodin. U přípravků formulovaných v koncentraci 2×10^6 buněk/ml je maximální doba při pokojové teplotě 45 minut. Znovu nezmrazujte.

Uchovávejte infuzní vak/infuzní vaky v kovové kazetě/kazetách až do rozmrazení.

Neporušujte ochranný přebal před rozmrazením.

Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Waskyra obsahuje

Léčivou látkou je etuvetidigen autotemcel, který se skládá z Vašich vlastních kmenových buněk obsahujících funkční kopie genu WAS.

Jeden infuzní vak přípravku Waskyra připravený pro konkrétního pacienta obsahuje $2-10 \times 10^6$ buněk/ml životaschopných buněk obohacených o CD34+ populaci v koncentraci závislé na výrobní šarži.

Dalšími složkami jsou dimethylsulfoxid (DMSO), chlorid sodný a roztok lidského albuminu (viz bod 2 „Přípravek Waskyra obsahuje sodík a dimethylsulfoxid“).

Tento přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské krevní buňky.

Jak přípravek Waskyra vypadá a co obsahuje toto balení

Infuzní disperze přípravku Waskyra je čirá až lehce zakalená, bezbarvá až žlutá nebo růžová disperze buněk.

Přípravek Waskyra je dodáván v 50ml infuzních vacích z ethylenvinylacetátu (EVA) obsahujících 10–20 ml infuzní disperze. Každý infuzní vak se dvěma dostupnými vstupy pro napíchnutí je zabalen v EVA ochranném přebalu umístěném uvnitř kovové kazety.

Přípravek Waskyra je dodáván z místa výroby do skladu léčebného centra v kryopřepravce, která může obsahovat více kovových kazet určených pro jednoho pacienta. Každá kovová kazeta obsahuje jeden infuzní vak přípravku Waskyra.

Držitel rozhodnutí o registraci

Fondazione Telethon ETS

Via Varese 16/B

00185 Řím

Itálie

Výrobce

AGC Biologics S.p.A.

Via Meucci 3

Openzone

200091 Bresso (MI)

Itálie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Před podáním přípravku Waskyra je důležité si přečíst celý obsah tohoto postupu.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek Waskyra musí být v rámci zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných, nepropustných nádobách.

- Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Waskyra, musí přijmout vhodná opatření (používat rukavice, ochranný oděv a ochranu očí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.
- Přípravek Waskyra musí vždy zůstat při teplotě $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, dokud se obsah vaku nerozpustí pro infuzi.
- Celkový počet infuzních vaků určených k podání musí být rovněž ověřen podle údajů specifických pro pacienta v listu informací o šarži (LIS).

Určení dávky, která má být podána

- Je třeba pečlivě zvážit objem infuze ve vztahu k věku a tělesné hmotnosti pacienta. Pokud dávka infuze přípravku Waskyra představuje více než jeden vak, je třeba před infuzí zajistit, aby byl objem léčivého přípravku, který má být infuzně podán, kompatibilní s doporučeným limitem dimethylsulfoxidu, tj. celkový podaný objem dimethylsulfoxidu má zůstat $< 1\%$ odhadovaného objemu plazmy pacienta. Maximální objem přípravku Waskyra, který má být podán, proto má zůstat $< 20\%$ odhadovaného objemu plazmy pacienta.

Příprava infuze

- Pro každého pacienta může být určeno několik infuzních vaků. Každý infuzní vak je umístěn uvnitř přebalovacího vaku, který je uložen v kovové kazetě.
- Přebalený infuzní vak/y musí být uchováván/y uvnitř kovové kazety (kazet) v plynné fázi kapalného dusíku při teplotě $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, dokud není připraven k rozmrazení a infuznímu podání.
- Započítejte všechny infuzní vaky a pomocí přiloženého informačního listu šarže potvrďte, že žádný infuzní vak není expirován.

Kontrola před rozmrazením

- Nevyjímejte kovovou kazetu z kryogenního úložiště a nerozmrazujte přípravek Waskyra, dokud není pacient připraven k podání infuze. Časování rozmrazení infuzního vaku nebo infuzních vaků obsahujících přípravek Waskyra a infuze musí být koordinováno. Čas zahájení infuze musí být předem potvrzen a upraven pro rozmrazení, aby byl přípravek Waskyra k dispozici pro infuzi, až bude pacient připraven.
- Otevřete kovovou kazetu a před rozmrazením zkontrolujte přebalovací vak a infuzní vak, zda nevykazují známky narušení integrity. Pokud dojde k narušení infuzního vaku, řiďte se místními pokyny pro nakládání s odpadem z lidského biologického materiálu a neprodleně kontaktujte držitele rozhodnutí o registraci.
- Před rozmrazením přípravku Waskyra je třeba ověřit, že se totožnost pacienta shoduje s jedinečnými informacemi o pacientovi uvedenými na etiketách obalů. Přípravek Waskyra je určen výhradně k autolognímu použití. Nerozmrazujte ani nepodávejte infuzi přípravku Waskyra, pokud informace na štítku specifickém pro pacienta na infuzním vaku neodpovídají danému pacientovi.

Rozmrazení

Po opatrném vyjmutí z kovové kazety rozmrazte infuzní vak v uzavřeném přebalovacím vaku při teplotě 37 °C v zařízení pro řízené rozmrazování, dokud z infuzního vaku nezmizí viditelný led.

- Po dokončení rozmrazování je nutno vak okamžitě vyjmout z rozmrazovacího zařízení. Aby byla zachována životaschopnost přípravku Waskyra, doporučuje se, aby byl podán okamžitě po ukončení rozmrazování.
- Přebalovací vak je nutno opatrně otevřít s cílem vyjmout infuzní vak, který má být až do infuze uchováván při pokojové teplotě (20–25 °C).
- Vak jemně promněte, aby se disperze promísila. Obsah infuzního vaku je nutno zkontrolovat, zda neobsahuje zbývající viditelný shluk buněk. Malé shluky buněčného materiálu by se měly rozptýlit jemným ručním mícháním. Vak neprotřepávejte.
- Infuzní vak se nemá před infuzí umývat, odstřeďovat, nemají se z něj odebírat vzorky a/nebo nemá být resuspendován v novém médiu.
- Přípravek Waskyra nesmí být ozařován, protože ozáření by mohlo vést k jeho deaktivaci.
- Pokud je pro léčebnou dávku pro pacienta k dispozici více než jeden infuzní vak, další vak má být rozmrazen až po úplném ukončení infuzního podání obsahu předchozího vaku.

Podání

- Přípravek Waskyra má být podán cestou intravenózní infuze centrálním žilním katétre podle standardních postupů specializovaného léčebného centra uplatňovaných pro přípravky buněčné terapie.
- Doporučená sada pro podávání se skládá ze sady pro transfuzi krve vybavené 200µm filtrem.
- Každý vak má být infuzně podán s pomocí gravitace do 2 hodin po rozmrazení, včetně jakéhokoli přerušení během infuze, aby byla zachována maximální životaschopnost přípravku.
- Maximální rychlost infuze je 5 ml/kg/h a obsah každého vaku má být infuzně podán do přibližně 30 minut.
- Pokud je zapotřebí více než jeden vak s přípravkem Waskyra, smí se v jednom okamžiku rozmrazovat vždy jeden vak léčivého přípravku.
- Pacienty, kteří nebyli dříve vystaveni působení dimethylsulfoxidu, je nutno pečlivě sledovat. Vitální funkce (krevní tlak, srdeční frekvence a nasycení kyslíkem) a výskyt jakéhokoli příznaku je třeba sledovat po dobu až 3 hodin po infuzi.
- Na konci infuze propláchněte veškerý přípravek Waskyra zbývající v infuzním vaku a veškeré související hadičky injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby se zajistilo, že pacientovi bude podáno co nejvíce buněk. Je třeba pečlivě zvážit objem infuze ve vztahu k věku a tělesné hmotnosti pacienta.

Opatření, která je nutno učinit při likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Waskyra (pevný a kapalný odpad), je třeba zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem a zlikvidovat jej v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

Náhodná expozice

- V případě náhodné expozice se musí dodržovat místní pokyny pro zacházení s biologickým materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně byly v kontaktu s přípravkem Waskyra, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.