

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Waskyra $2-10 \times 10^6$ celler/ml infusionsvæske, dispersion

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Waskyra (etuvetidigene autotemcel) er en genetisk modificeret autolog CD34⁺-celleberiget population, der indeholder hæmatopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC) transduceret *ex vivo* ved hjælp af en lentiviral vektor, der koder for det humane Wiskott-Aldrich-syndrom (WAS)-gen.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Hver patientspecifik infusionspose med Waskyra indeholder etuvetidigene autotemcel i en batchafhængig koncentration af en genetisk modificeret autolog CD34⁺-celleberiget population.

Lægemidlet er emballeret i en eller flere infusionsposer, der samlet indeholder en infusionsvæske, dispersion, af $2-10 \times 10^6$ celler/ml levedygtig CD34⁺-beriget cellepopulation suspenderet i en kryopræservede opløsning.

Hver patientspecifik infusionspose indeholder 10-20 ml dispersion til infusion.

De kvantitative oplysninger om lægemidlet, herunder den batchafhængige koncentration og antallet af infusionsposer, der skal administreres, fremgår af det batchinformationsark (LIS), der ledsager lægemidlet til behandling.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 3,5 mg natrium pr. ml og 55 mg dimethylsulfoxid (DMSO) pr. ml (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, dispersion

En klar til let uklar, farveløs til gul eller lyserød dispersion.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutisk indikation

Waskyra er indiceret til behandling af patienter på 6 måneder og derover med Wiskott-Aldrich Syndrom (WAS), som har en mutation i WAS-genet, for hvem transplantation af hæmatopoietiske stamceller (HSC) er hensigtsmæssig, og for hvem der ikke findes nogen egnet human leukocytantigen (HLA)-relateret hæmatopoietisk stamcelledonor.

4.2 Dosering og administration

Waskyra skal administreres på et kvalificeret behandlingscenter af en læge, der har erfaring med hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) og er uddannet til administration og håndtering af patienter, der er i behandling med lægemidlet.

Inden mobilisering, aferese og konditionering med nedsat intensitet påbegyndes, skal det bekræftes, at transplantation af hæmatopoietiske stamceller (HSC) er hensigtsmæssig for patienten.

Læger henvises til produktresuméet for lægemidler, der anvendes til forbehandling, mobilisering og konditionering af perifert blod for at sikre passende vejledning til patienten.

Dosering

Waskyra er udelukkende beregnet til autolog anvendelse og skal administreres én gang (se pkt. 4.4).

Behandlingen består af en enkelt infusionsdosis, der indeholder en dispersion af levedygtige CD34⁺ celler i en eller flere infusionsposer.

Den dosis af Waskyra, der skal administreres, defineres på grundlag af patientens legemsvægt på infusionstidspunktet.

Den anbefalede minimumsdosis er 7×10^6 CD34⁺-celler/kg legemsvægt.

Det maksimale volumen Waskyra, der skal administreres, skal forblive < 20 % af patientens estimerede plasmavolumen (se pkt. 4.4 og pkt. 6.6).

Se det medfølgende batchinformationsark (LIS) for yderligere oplysninger vedrørende dosis.

Forbehandling og konditionering

Den behandlende læge skal bekræfte, at patienten klinisk er egnet til autolog HSPC-genterapi inden påbegyndelse af rituximab og konditionering (se pkt. 4.4).

Konditioneringen bør ikke påbegyndes, før hele sættet af infusionsposer, der udgør dosen af Waskyra, er modtaget og opbevares på administrationsstedet, og det er bekræftet, at backup-indsamlingen er tilgængelig.

Mobilisering og aferese af perifert blod

De autologe CD34⁺-celler isoleres fra mobiliseret perifert blod. Dette opnås ved afereseprocedure(r) efter mobilisering af perifert blod.

For at få CD34⁺-celler til lægemiddelfremstilling og autolog backup skal patienterne gennemgå mobilisering af hæmatopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC) med granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) og plerixafor efterfulgt af leukoaferese.

Til fremstilling af lægemidler anbefales et samlet HSPC-indsamlingsmål på 40×10^6 CD34⁺ celler/kg. Derudover bør der indsamles mindst 3×10^6 CD34⁺ celler/kg som autolog backup. Backupcellerne kan høstes enten gennem mobiliseret perifer blodaferease eller høst af knoglemarv.

Forbehandling med Rituximab og konditioneringsregime med reduceret intensitet

Busulfan og fludarabin er de anbefalede konditionerende lægemidler.

	Dage før behandlingsinfusionen	Dosisregime	Dosis
Rituximab	Dag -22 (+/- 1 dag)	Infusion af en enkelt dosis af IV Rituximab, et monoklonalt antistof-anti-CD20, anbefales på dag -22 (+/- 1 dag) før infusionen af Waskyra, med det formål at udrydde B-celler inden behandling. Infusionshastigheden følger det, der er angivet i produktresuméet. For at mindske forekomsten af potentielle bivirkninger bør der forud for infusionen med Rituximab anvendes passende præmedicinering med intravenøst antihistaminholdigt lægemiddel, paracetamol og steroider efter standardprocedurer. Disse gentages efter 6 timer.	375 mg/m ²
Busulfan	Dag -4 til dag -2	Patienterne vil få legemsvægtbaserede doser af i.v. busulfan. Patienterne skal efter planen have i alt 8 doser, der gives hver 6. time fra dag -4 til dag -2. Hvis målværdien for AUC på 48 000 ng/ml*t (± 10 %) ikke opnås ved 8 doser, kan der administreres yderligere doser. Doseringen standses, hvis målet for AUC er nået inden den ottende dosis. Dosisjustering vil blive foretaget i henhold til de farmakokinetiske niveauer for busulfan for at opnå det kumulative AUC-mål på 48 000 ng/ml*t (± 10 %).	Startdosen af busulfan er baseret på patientens vægt i henhold til følgende plan: • 1 mg/kg/dosis (< 9 kg) • 1,2 mg/kg/dosis (9-16 kg) • 1,1 mg/kg/dosis (> 16-23 kg) • 0,95 mg/kg/dosis (> 23-34 kg) • 0,8 mg/kg/dosis (> 34 kg). De efterfølgende doser af busulfan bør estimeres ud fra prøveudtagning fra farmakokinetik (PK) og justeres i overensstemmelse hermed. Den farmakokinetiske analyse for busulfan bør udføres ved seriel blodprøvetagning før og efter infusionen af mindst

		Waskyra celleinfusionen vil blive planlagt for at give en udvaskningsperiode på mindst 24 timer efter den sidste dosis busulfan.	to separate doser, normalt den første og femte dosis. Der bør udvises særlig opmærksomhed ved doseringen af busulfan for at nå det kumulative AUC-mål på 48 000 ng/ml*t ($\pm 10\%$). Der bør foretages en dosisjustering, hvis den samlede forventede AUC viser en afvigelse på over 10 % fra målet (samlet forventet AUC er $< 43\,200\text{ ng/ml*t}$ eller $> 52\,800\text{ ng/ml*t}$). Antallet af doser af busulfan kan reduceres, hvis den kumulative forventede AUC er for høj.
Fludarabin	Dag -4 og dag -3	Fludarabin administreres i.v. én gang dagligt på dag -4 og dag -3. Infusionshastigheden bør følge det, der er angivet i produktresuméet for fludarabin.	30 mg/m ² /dag
C = areal under kurven; i.v. = intravenøs; PK = farmakokinetisk; m ² = kvadratmeter			

Forebyggelse og håndtering af infektioner under forbehandling

Profylaktisk og empirisk brug af antiinfektiva (bakterielle, fungale, virale) skal overvejes til forebyggelse og behandling af infektioner, især under den neutropene periode efter konditionering (se pkt. 4.4). Der skal gennemføres infektionskontrol og isolationsprocedurer under indlæggelse i henhold til de lokale standarder.

Præmedicinering

Antiallergiske lægemidler, såsom intravenøs chlorpheniramin, anbefales administreret 15-30 minutter før infusionen af Waskyra for at mindske muligheden for en allergisk reaktion på infusionen.

Særlige populationer

Ældre

Waskyra er ikke undersøgt hos patienter > 65 år.

Patienter, der er seropositive for humant immundefektvirus (hiv), hepatitis B-virus (HBV) eller hepatitis C-virus (HCV)

Waskyra er ikke blevet undersøgt hos patienter med hiv-1, hiv-2, aktiv HBV eller aktiv HCV.

Patienterne skal screenes for hiv-1, hiv-2, HBV og HCV og ethvert andet smitstof i overensstemmelse med lokale retningslinjer inden indsamling af celler til fremstilling.

Patienter med alvorlige hæmatologiske lidelser

Waskyra er ikke blevet undersøgt hos patienter med tegn på myelodysplasi, cytogenetiske forandringer, der er karakteristiske for myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi, eller andre alvorlige hæmatologiske forstyrrelser. Behandling med Waskyra anbefales ikke hos disse patienter.

Pædiatrisk population

Waskyras sikkerhed og virkning hos patienter < 6 måneder er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Waskyra er kun til intravenøs infusion.

Forud for infusion af Waskyra skal det bekræftes, at patientens identitet svarer til den afgørende unikke patientinformation på etiketterne og den ledsagende dokumentation om Waskyra infusionsposen/-poserne. Når der er behov for mere end én pose Waskyra, må der kun infunderes én pose med lægemiddel ad gangen. Det samlede antal infusionsposer, der skal administreres, skal også bekræftes med de patientspecifikke oplysninger på batchinformationsarket (LIS) (se pkt. 4.4).

Infusion af Waskyra er planlagt til at give en udvaskningsperiode på mindst 24 timer efter den sidste dosis busulfan.

Tidspunktet for optøning og infusion af Waskyra bør koordineres. Starttidspunktet for infusionen skal bekræftes på forhånd og justeres i forhold til optøning, så Waskyra er klar til infusion, når patienten er klar. For at opretholde produktets levedygtighed anbefales det, at Waskyra administreres med det samme, når det er optøet. Administrationen skal ske inden for 2 timer efter optøning.

Administration

Produktet skal administreres som en intravenøs infusion via et centralt venekateter. Hvis der leveres mere end én pose Waskyra, bør der tøs én pose med lægemiddel op ad gangen.

Hver pose skal infunderes ved en infusionshastighed på højst 5 ml/kg/t inden for ca. 30 minutter. Det anbefalede sæt til administration består af et blodtransfusionssæt udstyret med et 200 µm filter.

Patienterne bør overvåges nøje før, under og efter infusion. Vitale tegn (blodtryk, hjerterefrekvens og iltmætning) og forekomst af eventuelle symptomer skal kontrolleres hvert 10. minut under infusionen og hver time i 3 timer efter infusionen (se pkt. 4.4).

Patienterne bør overvåges hyppigt ved komplet blodtælling i mindst 6 uger efter infusion eller indtil restitution af hæmopoiese og infektioner, der håndteres i henhold til standardretningslinjer og medicinsk vurdering (se pkt. 4.4).

For detaljerede instruktioner om klargøring, administration, foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering, og bortskaffelse af Waskyra, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Tidligere behandling med hæmatopoietisk stamcellegenterapi eller med allogene HSC-transplantation med evidens for restceller af donoroprindelse.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

Kravene til sporbarhed vedrørende cellebaserede lægemidler til avanceret terapi gælder. For at sikre sporbarhed skal produktets navn, batchnummeret og navnet på den behandlede patient opbevares i en periode på 30 år efter produktets udløbsdato.

Autolog anvendelse

Waskyra er udelukkende beregnet til autolog anvendelse og må under ingen omstændigheder administreres til andre patienter. Waskyra må ikke administreres, hvis oplysningerne på produktets etiketter og batchinformationsarket (LIS) ikke stemmer overens med patientens identitet.

Aldersrelaterede bivirkninger

Det tilrådes at administrere genterapi i en yngre alder. Risikoen for autoimmunitet forud for genterapi samt risikoen for ufuldstændig tilbageførsel af klinisk autoimmunitet efter genterapi syntes at være højere i aldersgruppen > 5 år. Det kan også være nødvendigt at screene ældre patienter omhyggeligt for tilstande, der kan indebære en højere risiko for bivirkninger ved konditionering.

Lægemidler til mobilisering, rituximab og konditionering

Advarsler og forholdsregler i forbindelse med mobilisering, rituximab og konditioneringslægemidler skal tages i betragtning, inden der planlægges indsamling af celler til fremstilling.

Komplikationer ved centralt venøst kateter (CVC)

Der er rapporteret om infektioner og blødning i forbindelse med anvendelse af CVC'er i kliniske forsøg (se pkt. 4.8). Patienterne skal overvåges nøje for potentielle infektioner og kateterrelaterede komplikationer.

Overfølsomheds- og infusionsrelaterede reaktioner

Dimethylsulfoxid (DMSO), et af hjælpestofferne i Waskyra, vides muligvis at forårsage alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi. Patienterne bør observeres nøje under og efter infusionen. Vitale tegn (blodtryk, hjerterefrekvens og iltmætning) samt forekomst af eventuelle symptomer skal overvåges inden påbegyndelse af infusionen, ca. hvert 10. minut under infusionen og hver time i 3 timer efter infusionen.

Forud for infusionen skal det sikres, at det samlede administrerede volumen DMSO forbliver <1 % af patientens estimerede plasmavolumen. Det maksimale volumen Waskyra, der skal administreres, skal derfor forblive < 20 % af patientens estimerede plasmavolumen (se pkt. 6.6).

Langvarig cytopeni og manglende accept i kroppen af stamceller

Patienterne kan udvise svære cytopenier, herunder svær neutropeni, defineret som absolut neutrofil (ANC) < 500/μl, i flere uger efter konditionering med nedsat intensitet og infusion af Waskyra. Patienterne bør overvåges hyppigt ved komplet blodtælling i mindst 6 uger efter infusion, eller indtil hæmopoiese og infektioner er helbredt i henhold til standardretningslinjer og medicinsk vurdering. Støttefusion af bestrålede, pakkede røde blodlegemer og blodplader bør gives i overensstemmelse med lægelige vurderinger og institutionel praksis.

Manglende accept i kroppen er en potentielt vigtig risiko, der defineres som manglende opnåelse af et absolut neutrofil (ANC) > 500 celler/μl, der ikke er forbundet med tegn på restitution af knoglemarven (dvs. hypocellulær marv), senest dag 60 efter infusion af Waskyra. I tilfælde af vedvarende neutropeni bør G-CSF indledes for at stimulere knoglemarvsrestitution eller tidligere på grundlag af en medicinsk vurdering. Hvis kroppen stadig ikke accepterer stamcellerne og neutropeni stadig ikke lykkes trods anvendelse af granulocyt-koloni-stimulerende faktor, anbefales administration af de ikke-transducerede backup-autologe stamceller.

Overførsel af et smitstof

Selvom Waskyra er testet for sterilitet og mycoplasma, er der risiko for overførsel af smitstoffer. Sundhedspersoner, der administrerer Waskyra, skal derfor overvåge patienterne for tegn og symptomer på infektioner efter behandlingen og om nødvendigt behandle dem.

Serologisk testning

Alle patienter skal testes for hiv-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV og mycoplasma inden mobilisering for at sikre accept af cellekildematerialet til fremstilling af Waskyra.

Interferens med hiv-testning

På grund af begrænsede og korte serier af identisk genetisk information mellem den lentivirale vektor, der anvendes til at skabe Waskyra, og hiv, kan nogle hiv-nukleinsyretests (NAT) give et falsk positivt resultat.

Patienter, der har fået Waskyra, vil derfor sandsynligvis teste positive i polymerasekædereaktion (PCR)-analyser for hiv på grund af indsættelse af lentiviral vektor-provirus, som medfører en falsk positiv test for hiv. Patienter, som har fået Waskyra, bør derfor ikke screenes for hiv-infektion ved en PCR-baseret analyse.

Antiretroviral anvendelse

Patienterne bør ikke tage antiretrovirale lægemidler fra mindst en måned før mobiliseringen indtil mindst 7 dage efter infusion af Waskyra (se pkt. 4.5). Hvis en patient har behov for antiretroviral behandling efter eksponering for hiv/HTLV, bør påbegyndelse af behandling med Waskyra udskydes, indtil der er udført en Western blotting og analyse af virusbelastning for hiv/HTLV 6 måneder efter eksponering.

Risiko for insertion af onkogenese

Der er en teoretisk risiko for leukæmi eller lymfom efter behandling med Waskyra. Hvis der er mistanke om eller bekræftet malignitet, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen kontaktes for at få detaljerede instruktioner om prøveudtagning til analyse af vektorintegrationsstedet (ISA) og klonal proliferationstest (se tjeklisten for malignitet og kontaktoplysningerne for indehaveren af markedsføringstilladelsen i værktøjerne til uddannelse/sikkerhedsrådgivning).

Donation af blod, organer, væv og celler

Patienter, der behandles med Waskyra, bør ikke donere plasma, blod, organer, væv og celler til transplantation på noget tidspunkt i fremtiden. Denne oplysning anføres i patientkortet, som skal udleveres til patienten efter behandling.

Efter administration af Waskyra

Efter infusionen skal standardprocedurer for patienthåndtering efter en HSPC-transplantation følges.

Virusbelastningen for cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr-virus (EBV), herpes simplex virus-6 (HSV6) og adenovirus bestemmes ugentligt ved polymerasekædereaktion (PCR) på perifert blod indtil dag +90. Hvis det gentagne gange er negativt, kan testintervallet forlænges efter dag + 90. Hvis personen er positiv for CMV, gives der foregribende behandling med ganciclovir, valganciclovir eller foscarnet i overensstemmelse med lokale standarder.

Udryddende forbehandling med rituximab gives, hvis forsøgspersonen er EBV-positiv før eller efter genterapi i tilfælde af gentagne stigninger i EBV-virusbelastningen, i overensstemmelse med lokale standarder.

Serumniveaue af immunglobulin G skal holdes over 5 g/l for at forebygge potentielle infektioner, der er forbundet med svær hypogammaglobinæmi som følge af sygdomsrelateret immunmangel, administration af rituximab og konditionering.

Alle blodprodukter, der er nødvendige efter infusion af Waskyra, skal bestråles.

Langtidsopfølgning

Patienter, der får Waskyra, forventes optaget i et studie efter markedsføringstilladelse og bør følges aktivt i op til 15 år efter infusionen. Behandlende læger bør planlægge årlige kliniske vurderinger (herunder hæmatologi, biokemi og malignitetsovervågning) i overensstemmelse med den aftalte sikkerhedsundersøgelse efter markedsføringstilladelse.

Værktøjer til uddannelse/sikkerhedsvejledning

Der vil blive stillet uddannelses-/sikkerhedsvejledningssværktøjer til rådighed for sundhedspersoner, der er involveret i behandling med Waskyra af en patient med WAS, for patienterne og/eller deres forældre/omsorgspersoner med henblik på at gøre det lettere for sundhedspersonale og patienter, forældre/omsorgspersoner at træffe informerede beslutninger på grundlag af de kendte fordele og risici ved Waskyra og minimere risiciene for patienterne.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 3,5 mg natrium pr. ml.

Hos voksne kan dette variere mellem 35 og 560 mg natrium pr. dosis, afhængigt af lægemidlets volumen. Dette svarer til 2-28 % af det maksimale daglige indtag på 2 g natrium, som WHO anbefaler for en voksen.

Det teoretiske indhold af natrium i lægemidlet hos en pædiatrisk population kan variere mellem 2,3 og 56 % af WHO's anbefalede maksimale daglige indtag for børn, men denne procentdel kan variere afhængigt af deres vægt, alder og lægemiddelvolumen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Lægemiddelinteraktionen mellem lægemidler til mobilisering og myeloablativ konditionering skal tages i betragtning.

Patienterne bør ikke tage antiretrovirale lægemidler fra mindst en måned før mobiliseringen indtil mindst 7 dage efter infusion af Waskyra (se pkt. 4.4).

Levende vacciner

Sikkerheden ved immunisering med levende virusvacciner under eller efter behandling med Waskyra er ikke undersøgt. Vaccination med levende virusvacciner frarådes i 6 uger før administration af det konditionerende lægemiddel til forberedelse af behandling med Waskyra, hvilket ligeledes gælder, indtil immunrekonstitutionen er afsluttet efter behandling med Waskyra.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der findes ingen kliniske data fra brugen af Waskyra hos gravide kvinder. Der er ikke udført studier af reproduktions- og udviklingstoksicitet hos dyr med etuvetidigene autotemcel.

En negativ serumgraviditetstest skal bekræftes før påbegyndelse af hver mobiliseringscyklus og genbekræftes før myeloablative konditionering.

Kvinder i den fødedygtige alder, og mænd, der kan blive far til et barn, skal anvende sikker prævention fra starten af mobiliseringen og mindst 6 måneder efter administration af myeloablative konditionering. Der henvises også til produktresuméet for lægemidler til mobilisering, forbehandling og myeloablative konditionering.

Amning

Det vides ikke, om Waskyra udskilles i human mælk eller overføres til børn, der ammes. Der foreligger ingen data.

Amning bør afbrydes under konditionering og administration af Waskyra på grund af de potentielle risici, der er forbundet med konditionering.

Beslutningen om at amme efter behandling med Waskyra bør drøftes med den behandlende læge, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de potentielle uønskede virkninger ved Waskyra eller den underliggende sygdom.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningerne af Waskyra på den humane fertilitet. Virkningerne på hanners og hunners fertilitet er ikke blevet evalueret i dyreforsøg. Der foreligger data om risikoen for infertilitet med myeloablative konditionering. Det anbefales derfor at overveje muligheder for fertilitetsbevarelse såsom kryopræserving af sæd eller æg før behandling, hvis det er muligt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Waskyra påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der skal tages højde for virkningen af de mobiliserende stoffer og stoffet til konditionering på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Forud for behandlingen med Waskyra foretages der lægelige indgreb, nemlig indsamling af hæmatopoietiske stamceller gennem mobilisering af perifert blod med granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) med plerixafor efterfulgt af afelese, forbehandling med rituximab (anti-CD20-monoklonalt antistof) og konditionering med nedsat intensitet, som indebærer egne risici. Ved vurdering af sikkerheden ved en behandling med Waskyra skal der tages hensyn til sikkerhedsprofilen og produktinformationen for de lægemidler, der anvendes til mobilisering af perifert blod, forbehandling og konditionering med reduceret intensitet, foruden de risici, der er forbundet med genterapien.

Bivirkninger blev tilskrevet forbehandlingen (herunder mobilisering/leukaferese), konditioneringsregimet og betingelserne på administrationsstedet (udstørsrelateret infektion, og blødning på kateterstedet, der indberettes som meget almindeligt).

Tabel over bivirkninger

Sikkerheden ved Waskyra blev vurderet hos 28 patienter med Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS). Den gennemsnitlige varighed af opfølgningen var 5,67 år (interval: 0,37-13,26 år).

På grund af den lille patientpopulation giver bivirkningerne i nedenstående tabel ikke et komplet billede af arten og hyppigheden af disse hændelser.

Bivirkningerne er opstillet efter MedDRA systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$) og almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$).

Tabel 1 Bivirkninger, der tilskrives mobilisering/aferease og forbehandling (G-CSF) ± plerixafor, rituximab)

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelige
Infektioner og parasitære sygdomme		Aspergillus-infektion Influenza Urinvejsinfektioner Pseudomonas-sepsis Aspirationspneumoni
Blod og lymfesystem		Anæmi
Immunsystemet		Lægemiddelallergi
Mave-tarm-kanalen	Stomatitis	Mavesmerter Hæmoragisk diarré Øvre gastrointestinal blødning Hævelse af læberne
Hud og subkutane væv		Erytem
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Pyreksi

Tabel 2 Bivirkninger, der tilskrives konditioneringsregimet med reduceret intensitet (busulfan og fludarabin)

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig
Blod og lymfesystem		Neutropeni Trombotisk mikroangiopati
Vaskulære sygdomme		Shock
Mave-tarm-kanalen	Stomatitis	Opkastning Blister
Lever og galdeveje		Veno-okklusiv leversygdom
Hud og subkutane væv		Nældefeber (urticaria)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Betændelse i slimhinderne
Undersøgelser		Leverenzymen forhøjet
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Transfusionsreaktion

De mest almindeligt indberettede tilstande på administrationsstedet var: infektioner relateret til udstyret og blødning på kateterstedet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg vedrørende overdosering af Waskyra.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: endnu ikke tildelt, ATC-kode: endnu ikke tildelt

Virkningsmekanisme

Etuvetidigene autotemcel er en *ex vivo* genetisk modificeret autolog CD34⁺ hæmatopoietisk stam- og progenitorcellegenterapi. Autologe CD34⁺ hæmatopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC'er) beriges med patientmobiliseret perifert blod og transduceres med en lentiviral vektor (LVV), som indsætter en eller flere kopier af det menneskelige Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS) supplerende deoxyribonukleinsyre (cDNA) i cellens genom, hvilket gør de genetisk modificerede celler i stand til at udtrykke det funktionelle WAS-protein. Efter administration bliver de genetisk modificerede celler implanteret og genbefolker det hæmatopoietiske rum. Disse genetisk modificerede celler, der indeholder det korrigerede WAS-protein (WASP), differentierer og producerer biologisk aktive lymfoide og myeloide progenitorer, hvis afkom udtrykker WAS-proteinet.

Klinisk virkning

Virkningen af Waskyra er blevet vurderet i et klinisk udviklingsprogram, der omfatter data fra i alt 27 forsøgspersoner, der blev behandlet i et klinisk forsøg med en frisk formulering (n = 8), et klinisk forsøg med en kryopræservede formulering (n = 10), og patienter, der blev behandlet med den friske formulering under et program for anvendelse med særlig udleveringstilladelse (CUP) og hospitalsundtagelser (HE), under ét benævnt Expanded Access Program (EAP) (HE, n = 3; og CUP, n = 6).

Studie OTL-103-4

Den vigtigste dokumentation for virkning stammer fra dette kliniske forsøg, hvor 10 patienter blev behandlet med etuvetidigene autotemcel. Alle 10 deltagere gennemgik mindst 2 års opfølgning, og otte deltagere gennemgik 3 års opfølgning. Seks deltagere havde afsluttet det 5-årige opfølgningsbesøg.

Patienterne var egnede, hvis de havde en WAS-diagnose defineret ved genetisk mutation og mindst et af følgende kriterier: a) Svær WAS-mutation, b) Fraværende Wiskott-Aldrich-syndromproteinekspression (WASP), c) svær klinisk score (Zhu klinisk score ≥ 3) og ingen human leukocytantigen-identisk relateret donor til rådighed for hæmopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).

WAS-genmutationen blev klassificeret som svær hos alle med undtagelse af én deltager, hvor sværheden af mutationen ikke var kendt. Alle deltagere havde haft tidligere blødningshændelser, tilbagevendende infektioner og hudlidelser.

Patienter med endeorganfunktionsforstyrrelser blev udelukket fra studierne, således svær aktiv infektion, der ikke reagerede på behandling eller anden alvorlig sygdom eller klinisk tilstand, ondartet neoplasie (undtagen lokal hudkræft) eller dokumenteret tidligere arveligt kræftsyndrom; myelodysplasi, cytogenetiske forandringer, der er karakteristiske for myelodysplastisk syndrom og akut myeloid leukæmi eller andre alvorlige hæmatologiske forstyrrelser.

Patienter med tidligere alloge HSCT med evidens for tilbageværende celler af donoroprindelse eller tidligere genterapi samt patienter med dokumenteret infektion med humant immundefektvirus (hiv) (positiv hiv-RNA og/eller anti-p24-antistoffer) blev udelukket fra studierne.

Resultater

Primært endepunkt:

De primære endepunkter var den årlige andel af alvorlige infektioner fra 6 til 18 måneder efter genterapi sammenlignet med 1 år før genterapi og den årlige andel af moderate og alvorlige blødningsepisoder op til 1 år efter genterapi sammenlignet med 1 år før genterapi. Hændelsesraten blev estimeret som antal hændelser i løbet af personårs observation.

Svære infektioner: Den annualiserede forekomst af svære infektioner faldt fra 2,40 pr. personår med observation (PYO) i de 12 måneder før infusion af Waskyra til 0,20 pr. PYO i de 6-18 måneder efter Waskyra. Alle svære infektioner var grad 3 i henhold til de fælles terminologiske kriterier for bivirkninger (CTCAE).

Moderate og svære blødningsepisoder: Den samlede årlige rate af moderate og svære blødningshændelser faldt fra 0,90 hændelser pr. PYO i de 12 måneder før infusion af Waskyra til 0,30 hændelser pr. PYO i de første 12 måneder efter Waskyra. Der blev rapporteret om én svær blødningshændelse (hæmoragisk diarré) i > 3-årsperioden hos én patient.

Vigtigste sekundære effektendepunkter:

Samlet overlevelse: Alle 10 deltagere var i live med en median opfølgningsperiode på 5,02 år (interval 2,32-5,43 år).

Annualiseret forekomst af svære infektioner og moderate og svære blødningsepisoder 2 og 3 år efter behandling

Den annualiserede rate af svære infektioner faldt fra 2,40 pr. personår med observation (PYO) i de 12 måneder før infusion af Waskyra til 0,10 pr. PYO i de 1-2 år efter infusion og til 0 i de 2-3 år efter Waskyra.

Den kombinerede annualiserede rate af moderate og svære blødningshændelser faldt fra 0,90 hændelser pr. PYO i de 12 måneder før infusion til 0,20 hændelser pr. PYO i de 1-2 år efter Waskyra og 0 hændelser pr. PYO i de 2-3 år efter Waskyra.

Integreret analyse af alle behandlede patienter

Der er foretaget en integreret analyse af data fra de to kliniske forsøg (TIGET-WAS og OTL-103-4) og patienter, der er behandlet i EAP, for at vurdere Waskyras overordnede kliniske virkning. Populationen til denne analyse omfatter alle 27 deltagere, der blev inkluderet og behandlet med Waskyra.

Patientegenskaber

I den samlede population for den integrerede analyse varierede forsøgspersonernes alder på tidspunktet for genterapi fra 1,0 år til 35,1 år. 18 deltagere var under 5 år, og ni var ≥ 5 år, hvoraf to voksne begge var inkluderet i EAP. For hvert studie var aldersintervallet 1,1-12,4 år i Tiget-WAS-studiet, 1-9 år i OTL-103-4 og 1,4-35,1 år i EAP.

WAS-genmutationen blev klassificeret som svær hos 22 deltagere og af ukendt sværhedsgrad hos de øvrige fem deltagere. 26 deltagere havde svære kliniske karakteristika for WAS med en Zhu-score $\geq 3,0$ ved baseline, og én deltager med mildere kliniske karakteristika (Zhu-score på 2,0) blev identificeret som havende en svær WAS-mutation.

Administration af Waskyra

De administrerede doser var mellem 7,0 og 31,0 CD34+-celler 10^6 /kg. Den mediane dosis i TIGET-WAS-studiet var lavere end i OTL-103-4-studiet og EAP. Hos 5 deltagere med TIGET-IS blev den

cellulære kilde til genterapilægemidlet opnået ved knoglemarvshøst. Mobiliseret perifert blod, der gav et større antal celler, var CD34+-cellekilden hos de resterende patienter i TIGET-IS og i OTL-103-4-forsøget og EAP.

Resultater

Primære endepunkter

De primære endepunkter for den integrerede analyse var samlet overlevelse og rate af svære infektioner og rate af moderate og svære blødningshændelser.

Samlet overlevelse: Samlet set varierer opfølgingsvarigheden hos alle 26 overlevende deltagere fra 2,31 til 13,26 år. Der blev observeret en samlet overlevelseshastighed på 96 % (95 % CI: 82-99 %) efter behandling med Waskyra. En voksen deltager, der blev behandlet i EAP, døde som følge af en dødelig alvorlig bivirkning uden relation til Waskyra.

Svære infektioner: Den annualiserede forekomst af svære infektioner faldt fra 2,00 hændelser pr. personår med observation (PYO) i de 12 måneder før infusion af Waskyra til 0,12 i de 2-3 år efter Waskyra.

Moderate og svære blødningshændelser: Den samlede årlige rate af moderate og svære blødningshændelser faldt fra 2,00 hændelser pr. personår med observation (PYO) i de 12 måneder før genterapi til 0,16 hændelser pr. PYO i de 2-3 år efter Waskyra.

Tabel 3: Integreret analyse: Annualiseret forekomst af svære infektioner og rate af moderate/svære blødningshændelser

Svære infektioner	Forbehandling (N = 27)	6-18 måneder (N = 26)	1-2 år (N = 26)	2-3 år (N = 26)
Personårs-observation	26,99	26,08	25,98	24,97
Antal deltagere med alvorlig infektion (%)	19 (70,4)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)
Antal alvorlige infektioner (rate)	54 (2,001)	4 (0,154)	4 (0,154)	3 (0,120)
95 % konfidensinterval for raten	1,5033–2,6110	0,0418–0,3931	0,0419–0,3942	0,0248–0,3511

Moderate + svære blødningshændelser	Forbehandling (N = 27)	0-12 måneder (N = 27)	1-2 år (N = 26)	2-3 år (N = 26)
Personårs-observation	26,99	26,35	25,98	24,97
Antal (%) deltagere med blødningshændelser	19 (70,4)	10 (37,0)	3 (11,5)	2 (7,7)
Antal blødningshændelser (rate)	54 (2,001)	21 (0,797)	4 (0,154)	4 (0,160)
95 % konfidensinterval for raten	1,5033–2,6110	0,4933–1,2182	0,0419–0,3942	0,0436–0,4102

Sekundære endepunkter

Der blev observeret varig og stabil accept i kroppen af genkorrigerede celler fra 1 måned efter den enkelte administration af Waskyra og under hele opfølgningen efter behandlingen hos alle evaluerede deltagere (n=26) med en opfølgningsperiode på mellem 2 og 9 år efter genterapi. Alle deltagere viste en markant stigning i WASP-ekspression i blodplader og lymfocytter og en stigning i antallet af blodplader og forbedret T-cellefunktionalitet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Waskyra er et lægemiddel til genterapi, der består af autologe celler, der er blevet genmodificeret *ex vivo*. Waskyra er af en sådan art, at konventionelle studier af farmakokinetik, absorption, distribution, metabolisme og eliminering ikke finder anvendelse.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

På grund af beskaffenheden af Waskyra var en toksikologisk standardvurdering ikke relevant, og der er ikke udført konventionelle studier af mutagenicitet, carcinogenicitet og reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Waskyras farmakologi, toksikologi og genotoksicitet blev vurderet *in vitro* og *in vivo*. På grund af udformningen af WAS lentiviral vektor (LVV) og afhængigheden af samekspression af andre interaktive proteiner er WAS-proteinet ikke overudtrykt, heller ikke ved høje vektorkopinumre (VCN'er). Der er derfor ikke konstateret nogen toksicitet som følge af overudtryk af protein.

Toksicitetsundersøgelser blev udført *in vivo* i to forskellige WAS-knockout musemodeller transplanteret med Lin-celler transduceret med WAS LVV. Disse undersøgelser viste normal transplantation, differentiering og såning af lymfevæv uden negative kliniske tegn eller dødelighed og ingen patologiske ændringer i forbindelse med integrationen af WAS LVV. Der forekom ingen toksiner eller stigninger i tumorgenese i nogen af modellerne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Dimethylsulfoxid
Natriumchlorid
Opløsning af humant albumin

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

6 måneder.

Efter optøning, højst 2 timer ved stuetemperatur (20°C- 25°C). For produkter formuleret i 2×10^6 celler/ml bør den maksimale tid ved stuetemperatur være 45 minutter.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Waskyra infusionsposer skal opbevares i dampfasen af flydende nitrogen (< -130 °C) og skal forblive nedfrosne, indtil patienten er klar til behandling, for at sikre, at levedygtige celler administreres til patienten.

Opbevar infusionsposen/-poserne i metalkassetten/-kassetterne. Omslagsposen må ikke åbnes inden optøning. Må ikke nedfryses igen efter optøning.

Opbevaringsforhold efter optøning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

50 ml infusionsposer af ethylenvinylacetat (EVA) med to tilgængelige spike-porte pakket i en EVA-omslagspose placeret i en metalkassette.

Waskyra afsendes fra produktionsanlægget til behandlingscentrets opbevaringsfacilitet i en kryobeholder, der kan indeholde flere metalkassetter beregnet til en enkelt patient.

Hver metalkassette indeholder én infusionspose med Waskyra.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes før håndtering og administration af lægemidlet

Waskyra skal transporteres til administrationscentret i lukkede, brudsikre, lækagesikre beholdere.

- Dette lægemiddel indeholder genmodificerede humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndterer Waskyra, bør træffe passende forholdsregler (brug af handsker, beskyttelsesbeklædning og øjenbeskyttelse) for at undgå potentiel overførsel af smitsomme sygdomme.
- Waskyra skal altid opbevares ved $< -130^{\circ}\text{C}$, indtil indholdet af posen er tøet op og klar til infusion.

Definition af den dosis, der skal administreres

- Infusionsvolumenet skal overvejes nøje i forhold til patientens alder og vægt. Når den dosis Waskyra, der skal infunderes, fylder mere end én pose, skal det inden infusionen sikres, at mængden af lægemiddel, der skal infunderes, er overensstemmende med den anbefalede grænse for dimethylsulfoxid (DMSO), dvs. at den samlede administrerede mængde DMSO skal forblive $< 1\%$ af patientens estimerede plasmavolumen. Det maksimale volumen Waskyra, der skal administreres, skal derfor være $< 20\%$ af patientens estimerede plasmavolumen (se pkt. 4.4).

Forberedelse af infusion

- En patient skal muligvis have flere infusionsposer. Hver infusionspose leveres i en omslagspose, som ligger i en metalkassette.
- Infusionsposen/-poserne i omslagspose skal opbevares i metalkassetten i dampfasen af flydende nitrogen ved $< -130^{\circ}\text{C}$, indtil den er klar til optøning og infusion.
- Tjek, at alle infusionsposer er der, og at hver enkelt infusionspose ligger inden for udløbsdatoen.

Kontrol inden optøning

- Fjern ikke metalkassetten fra den kryogene opbevaring, og tøm ikke Waskyra op, før patienten er klar til infusion. Tidspunktet for optøning af infusionsposen med Waskyra og for infusionen skal koordineres. Bekræft infusionstidspunktet på forhånd og juster starttidspunktet for optøning, så behandlingen er klar til infusion, når patienten er klar.
- Åbn metalkassetten, og inspicer omslagsposen og infusionsposen inden optøning for at tjekke, at de er ubrudte. Hvis en infusionspose er beskadiget, skal de lokale retningslinjer for håndtering af affald af humant materiale straks følges, og indehaveren af markedsføringstilladelsen skal kontaktes.
- Inden optøning af Waskyra skal det kontrolleres, at patientens identitet stemmer overens med de unikke patientoplysninger, der er angivet på etiketterne på emballagen og batchinformationsarket (LIS). Waskyra er udelukkende til autolog anvendelse. Waskyra må ikke tøs op eller infunderes, hvis oplysningerne på den patientspecifikke etiket på infusionsposen ikke stemmer overens med den pågældende patient. Det samlede antal infusionsposer, der skal administreres, skal også bekræftes med patientoplysningerne på batchinformationsarket (LIS).

Optøning

- Efter forsigtig fjernelse fra metalkassetten skal infusionsposen tøs op i den forseglede omslagspose ved 37 °C i en kontrolleret optøningsanordning, indtil der ikke er nogen synlig is i infusionsposen.
- Efter optøning skal posen straks fjernes fra optøningsanordningen. For at opretholde produktets levedygtighed anbefales det, at Waskyra administreres med det samme, når det er optøet. Administrationen skal være afsluttet inden for 2 timer efter optøning.
- Omslagsposen bør åbnes forsigtigt for at fjerne infusionsposen, som skal opbevares ved stuetemperatur (20°C - 25°C) indtil infusion. Gnid forsigtigt på infusionsposen for at resuspendere cellerne. Indholdet af infusionsposen skal inspiceres for eventuelle tilbageværende synlige celleaggregater. Små klumper af cellemateriale skal fordeles ved forsigtig manuel blanding. Posen må ikke rystes.
- Infusionsposen må ikke vaskes, centrifugeres, benyttes til prøveudtagning og/eller resuspenderes i nye medier inden infusionen.
- Waskyra må ikke bestråles, idet stråling kan medføre inaktivering af produktet.
- Hvis der leveres mere end én infusionspose til patientens behandlingsdosis, må den næste pose først tøs op, når indholdet af den foregående pose er fuldt infunderet.

Administration

- Waskyra skal administreres som en intravenøs infusion via et centralt venekateter i henhold til administrationsstedets standardprocedurer for celleterapiprodukter.
- Det anbefalede sæt til administration består af et blodtransfusionssæt med et 200 µm filter.
- Hver pose skal infunderes ved hjælp af tyngdekraft inden for 2 timer efter optøning, herunder eventuel afbrydelse under infusionen, for at bibeholde den maksimale levedygtighed af produktet.
- Den maksimale infusionshastighed er 5 ml/kg/t, og indholdet af hver pose skal infunderes inden for ca. 30 minutter.
- Når der er behov for mere end én pose Waskyra, optøs én pose af lægemidlet ad gangen.
- Patienter, der ikke tidligere har fået dimethylsulfoxid (DMSO), skal overvåges nøje. Vitale tegn (blodtryk, hjertefrekvens og iltmætning) og forekomst af eventuelle symptomer skal monitoreres i op til 3 timer efter infusion.
- Ved afslutningen af infusionen skal al resterende Waskyra i infusionsposen og eventuel forbundet slange skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, for at sikre, at så mange celler som muligt infunderes i patienten. Infusionsvoluminet skal overvejes nøje i forhold til patientens alder og vægt.

Forholdsregler, der skal træffes ved bortskaffelse af lægemidlet

- Ikke anvendt lægemiddel og alt materiale, der har været i kontakt med Waskyra (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt infektiøst affald i overensstemmelse med lokale retningslinjer om håndtering af humant materiale.

Utilsigtet eksponering

- Ved utilsigtet eksponering skal de lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale følges. Arbejdsflader og materialer, som potentielt har været i kontakt med Waskyra, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B

00185 Rom
Italien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1996/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs websted
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER(E) ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL
SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden Waskyra lanceres i hver medlemsstat, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indholdet og formatet af undervisningsmaterialet for forældre/omsorgspersoner og sundhedsprofessionelle, begrænsede receptoplysninger og kontrollerede adgangs-/produktamtykkeformularer, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og andre aspekter af programmet, med den nationale kompetente myndighed.

Uddannelsesmaterialet/sikkerhedsvejledningerne for sundhedspersoner bør fremhæve de vigtige risici ved Waskyra for sundhedspersoner og vejlede om, hvordan risiciene minimeres, herunder den potentielle risiko for leukæmi/lymfom eller solide organmaligniteter, og behovet for at overvåge behandlede patienter for tegn og symptomer på onkogen transformation, leukæmi eller lymfom eller solide organmaligniteter og de potentielle risici for, at kroppen ikke accepterer stamcellerne, og gøre dem opmærksomme på vigtigheden af monitorering og langsigtet opfølgning

Hvad angår forældre/omsorgspersoner, angives det i uddannelsesmaterialet, hvilke foranstaltninger der skal træffes, og hvornår og hvordan man skal kontakte speciallægen i tilfælde af bivirkninger, eventuelle symptomer eller betænkeligheder, og hvordan bivirkninger skal indberettes, og vigtigheden af regelmæssig og langsigtet overvågning.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen sørger for, at der i hver medlemsstat, hvor Waskyra markedsføres, findes et system til kontrol af distributionen ud over det kontrolniveau, der sikres ved rutinemæssige risikominimeringsforanstaltninger.

Følgende krav skal være opfyldt, inden produktet ordineres, fremstilles, udleveres og anvendes:

- Waskyra vil kun være tilgængeligt gennem behandlingscentre, der er kvalificeret af indehaveren af markedsføringstilladelsen for at sikre sporbarhed af patientens celler og det fremstillede lægemiddel mellem det behandelende hospital og fremstillingsstedet.
- Waskyra vil blive administreret på et specialiseret transplantationscenter og af læger med tidligere erfaring i behandling og håndtering af patienter med Wiskott-Aldrich-syndrom og brug af autologe CD34+-produkter til *ex vivo*-gentapi.
- Der skal udfyldes en produktamtykkeformular, inden behandlingen påbegyndes.
- Valget af behandlingscentre foretages i samarbejde med nationale sundhedsmyndigheder efter relevans.
- Sundhedspersoner vil blive undervist i uddannelsesmateriale/sikkerhedsrådgivningsværktøjer til læger som en del af centrets kvalificeringsproces.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Interventionelt sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring (PASS): For yderligere at karakterisere Waskyras sikkerhed og virkning på lang sigt hos patienter i alderen 6 måneder og derover med Wiskott-Aldrich Syndrom (WAS), som har en mutation i WAS-genet, for hvem transplantation af hæmatopoietiske stamceller er hensigtsmæssig, og for hvem der ikke findes en egnet donor af humane leukocytantigenmatchede hæmatopoietiske stamceller, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og forelægge resultaterne af et interventionelt sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring i henhold til en aftalt protokol.	Endelig klinisk studierapport: 31. december 2046

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

METALKASSETTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Waskyra 2-10 × 10⁶ celler/ml infusionsvæske, dispersion
etuvetidigene autotemcel (CD34⁺-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller.

Hver patientspecifik infusionspose indeholder etuvetidigene autotemcel i en batchafhængig koncentration af en autolog CD34⁺-celleberiget population, der indeholder hæmatopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC) transduceret *ex vivo* ved hjælp af en lentiviral vektor, der koder for det humane Wiskott-Aldrich-syndrom-gen (WAS-genet).

Hver 10-20 ml infusionspose indeholder 2-10 × 10⁶ celler/ml

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også dimethylsulfoxid, human albuminopløsning og natriumchlorid. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion

Én infusionspose med 10-20 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse.

8. UDLØBSDATO

EXP

Opbevaringstid efter optøning: 2 timer ved stuetemperatur (20°C-25°C)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres nedfrosset (< -130 °C). Opbevar infusionsposen i metalkassetten, indtil den er klar til optøning og administration. Bryd ikke omslagsposens forsegling før efter optøning. Må ikke nedfryses igen efter optøning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rom
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1996/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

DIN:
COI-ID:
SEC:
Batch:
Pose-ID:

Se batchinformationsarket for antal infusionsposer og CD34+-celler pr. pose for denne patient.

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

Ikke relevant.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**OMSLAGSPOSE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Waskyra 2-10 × 10⁶ celler/ml infusionsvæske, dispersion
etuvetidigene autotemcel (CD34⁺-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller.

Hver patientspecifik infusionspose indeholder etuvetidigene autotemcel i en batchafhængig koncentration af en autolog CD34⁺-celleberiget population, der indeholder hæmatopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC) transduceret *ex vivo* ved hjælp af en lentiviral vektor, der koder for det humane Wiskott-Aldrich-syndrom-gen (WAS-genet).

Hver 10-20 ml infusionspose indeholder 2-10 × 10⁶ celler/ml

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også dimethylsulfoxid, human albuminopløsning og natriumchlorid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion

Én infusionspose med 10-20 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse.

8. UDLØBSDATO

EXP:

Opbevaringstid efter optøning: 2 timer ved stuetemperatur (20 °C-25 °C)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres nedfrosset (< -130 °C). Opbevar infusionsposen i metalkassetten, indtil den er klar til optøning og administration. Bryd ikke omslagsposens forsegling før efter optøning. Må ikke nedfryses igen efter optøning.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rom
Italien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1996/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

DIN:
COI-ID:
SEC:
Batch:
Pose-ID:

Se batchinformationsarket for antal infusionsposer og CD34+-celler pr. pose for denne patient.

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER**INFUSIONSPOSE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Waskyra 2-10 × 10⁶ celler/ml infusionsvæske, dispersion
etuvetidigene autotemcel (CD34⁺-celler)
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP:

Opbevaringstid efter optøning: 2 timer ved stuetemperatur (20 °C-25 °C)

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Batch:
DIN:
SEC:
Pose-ID:
COI-ID:

Se batchinformationsarket for antal infusionsposer og CD34⁺-celler pr. pose for denne patient.

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10-20 ml celledispersion pr. pose.

6. ANDET

Udelukkende til autolog anvendelse.

MÆRKNING DER SKAL ANFØRES PÅ BATCHINFORMATIONSKARTET INKLUDERET I HVER FORSENDELSE TIL ÉN PATIENT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Waskyra 2-10 × 10⁶ celler/ml infusionsvæske, dispersion
etuvetidigene autotemcel (CD34⁺-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

En autolog CD34⁺-celleberiget population, der indeholder hæmatopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC) transduceret *ex vivo* ved hjælp af en lentiviral vektor, der koder for det humane Wiskott-Aldrich-syndrom (WAS)-gen.

3. INDHOLD EFTER VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHED OG DOSIS AF LÆGEMIDLET

INFORMATION OM LEVEREDE BATCH(ER)

Følgende batch(er) er inkluderet i forsendelsen:

Batchnummer	Pose-ID:	Volumen af infusionsvæske, dispersion (ml)	Styrke (x10 ⁶ celler/ml)	Samlet antal CD34 ⁺ -celler (x10 ⁶)	Udløbsdato (DD-MM-ÅÅÅÅ)

Samlet antal poser:

Samlet antal CD34⁺-celler (x10⁶):

Den leverede dosis (beregnet ud fra patientens vægt på tidspunktet for cellehøst) er:

× 10⁶ CD34⁺ celler/kg

Den anbefalede minimumsdosis af Waskyra til administration er 7 × 10⁶ CD34⁺-celler/kg. I kliniske forsøg er der blevet administreret doser op til 31 × 10⁶ CD34⁺-celler/kg.

Den **dosis, der skal infunderes**, skal defineres af den behandlende læge på baggrund af det samlede antal CD34⁺-celler, der er leveret, patientens vægt på tidspunktet for behandling og det faktum, at det fulde indhold af alle anvendte poser skal administreres.

Når der er brug for mere end én pose Waskyra, skal det inden infusionen sikres, at volumen af lægemiddel, der skal infunderes, er overensstemmende med den anbefalede **grænse for DMSO**, dvs. at den samlede administrerede mængde DMSO skal være < 1 % af patientens estimerede plasmavolumen.

Det maksimale volumen Waskyra, der skal administreres, skal derfor være < 20 % af patientens estimerede plasmavolumen.

4. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

5. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Gem dette dokument, og sørg for at have det ved hånden under forberedelserne til administrationen af Waskyra

Udelukkende til autolog anvendelse.

6. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

INSTRUKTIONER VEDRØRENDE OPBEVARING OG ANVENDELSE

Opbevares og transporteres nedfrosset (< -130 °C). Opbevar infusionsposen i metalkassetten, indtil den er klar til optøning og administration. Bryd ikke omslagsposens forsegling før efter optøning. Må ikke nedfrys igen efter optøning.

Opbevaringstid: 6 måneder ved < -130 °C. Opbevaringstid efter optøning: 2 timer ved stuetemperatur (20 °C – 25 °C)

7. UDLØBSDATO OG ANDRE BATCHSPECIFIKKE OPLYSNINGER

Oplysningerne fremgår af tabellen i punkt 3 ovenfor.

8. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

9. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

COI-ID:

Vægt ved første indsamling (kg):

DIN:

SEC:

10. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rom

Italien

11. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1996/001

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten eller omsorgspersonen

Waskyra 2-10 × 10⁶ celler/ml infusionsvæske, dispersion etuvetidigene autotemcel

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du (eller dit barn) får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.
- Lægen eller sygeplejersken vil give dig et patientkort, som indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger om din behandling med Waskyra. Læs det grundigt og følg instruktionerne.
- Hav altid patientkortet på dig og vis det altid til lægen eller sygeplejersken, når du ser dem, eller hvis du tager på hospitalet.
- Oplysningerne i denne indlægsseddel er til dig eller dit barn – men i indlægssedlen står der bare "dig".

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Waskyra
3. Sådan fremstilles og gives Waskyra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring af Waskyra
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Waskyra er et genterapiprodukt, der indeholder det aktive stof etuvetidigene autotemcel. Et genterapiprodukt virker ved at indsætte et gen i kroppen til at korrigere en genetisk defekt. Dette lægemiddel er fremstillet specielt til dig, fra dine egne bloddannende celler.

Waskyra anvendes til behandling af en alvorlig tilstand kaldet Wiskott-Aldrich-syndrom (WAS) hos personer i alderen 6 måneder og derover, som har en mutation i WAS-genet, for hvem transplantation af hæmatopoietiske stamceller (HSC) er hensigtsmæssig, og hvor et familiemedlem ikke har noget egnet match til at donere hæmatopoietiske stamceller til transplantation. Hæmatopoietiske stamceller er umodne celler, der kan udvikle sig til alle typer af blodlegemer, herunder hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader (komponenter, der hjælper blodet med at størkne).

Personer med WAS har en mutation (ændring) i genet, som giver instrukser om at danne WAS-proteinet. WAS-proteinet hjælper de hvide blodlegemer med at bevæge sig rundt og fungere korrekt til at bekæmpe infektioner og hjælper blodpladerne med at blive dannet korrekt til at standse blødning. En mutation i genet fører til et defekt eller manglende WAS-protein. Dette kan føre til livstruende komplikationer såsom blødningsepisoder og infektioner.

Waskyra fremstilles ved hjælp af dine egne hæmatopoietiske stamceller, som modificeres (ændret) i et laboratorium ved hjælp af et virus. Dette virus er modificeret, så det ikke kan sprede sig i kroppen, men kan overføre en korrekt kopi af WAS-genet til de hæmatopoietiske stamceller. De modificerede

hæmatopoietiske stamceller gives tilbage til patienten via en infusion (drop) og kan danne blodceller, der er i stand til at producere WAS-proteinet, hvilket forventes at forbedre sygdommen.

Spørg lægen, hvis du har spørgsmål til, hvordan Waskyra virker, eller hvorfor dette lægemiddel er blevet ordineret.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Waskyra

Du må ikke få Waskyra

- hvis du er allergisk over for et af indholdsstofferne i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Hvis du mener, at du kan være allergisk, kan du spørge lægen til råds
- hvis du tidligere har fået genterapi fremstillet af blodstamceller eller en allogen HSC-transplantation med evidens for tilbageværende celler af donoroprindelse.

Advarsler og forsigtighedsregler

Før du får Waskyra

Lægen skal:

- Tjekke dine lunger, hjerte, nyre, lever, hjerne, hud, skjoldbruskkirtel samt vitale parametre såsom blodtryk. En generel medicinsk vurdering er nødvendig før behandlingen.
- Kigge efter tegn på infektion. Enhver infektion skal behandles, inden du får Waskyra.
- Kontrollere for hepatitis B, hepatitis C, human T-celle-lymfotrofisk virus (HTLV), hiv eller mycoplasmainfektion. Hvis du har en aktiv infektion med et af disse midler, kan behandlingen med Waskyra udsættes eller tilbageholdes.
- Kontrollere din knoglemarv for at sikre, at der ikke er tegn på leukæmi eller myelodysplasi (en tilstand, hvor din knoglemarv ikke producerer nok sunde blodlegemer eller blodplader). Hvis du har tegn på disse sygdomme, kan de forhindre dig i at blive behandlet med Waskyra.

Før behandlingen med Waskyra

- Inden du får Waskyra, testes det for at sikre, at der ikke er nogen infektiøse mikrober, da der er en teoretisk infektionsrisiko. Læger og sygeplejersker vil overvåge for tegn på infektion under hele infusionen, såsom feber, kulderystelser, sved, træthed, ondt i halsen osv., og om nødvendigt give behandling. Kontakt lægen, hvis du oplever tegn og symptomer.

Når du får Waskyra

- Oplysninger om cellebaserede lægemidler som Waskyra skal opbevares på hospitalet i 30 år. De opbevarede oplysninger er dit navn og batchnummeret på det Waskyra, du har fået.

Efter behandling med Waskyra

- Når du har fået Waskyra, vil du blive overvåget med regelmæssige blodprøver. Dette omfatter måling af antistoffer, kaldet *immunglobuliner*, i blodet. Hvis immunglobulinniveauet er lavt, kan du have behov for immunglobulinerstatningsterapi. Din læge vil drøfte dette med dig, hvis det er nødvendigt.
- Du kan få antiinfektiva (bakterielle, fungale, virale) til forebyggelse og behandling af infektioner, især i den neutropene periode efter konditionering. Der skal gennemføres infektionskontrol og isolationsprocedurer under indlæggelse i henhold til de lokale standarder.

- Virusbelastningen for cytomegalovirus, Epstein-Barr-virus, herpes simplex virus og adenovirus bestemmes ugentligt på perifert blod indtil dag +90. Hvis det gentagne gange er negativt, kan testintervallet forlænges efter dag + 90. Hvis du er positiv for cytomegalovirus, vil der blive administreret forebyggende behandling med ganciclovir, valganciclovir eller foscarnet i overensstemmelse med de lokale standarder.
- Du kan opleve et alvorligt fald i antallet af celler i blodet, herunder et alvorligt fald i antallet af neutrofiler i flere uger efter konditionering og infusion af Waskyra. Derfor skal du overvåges hyppigt ved komplet blodtælling i mindst 6 uger efter infusion eller indtil restitution af hæmopoiese og infektioner, der håndteres i henhold til standardretningslinjer og medicinsk vurdering. Du skal kontakte lægen, hvis du oplever træthed og svaghed, infektioner og tendens til blå mærker og blødning. Støttetransfusion af bestrålede, pakkede røde blodlegemer og blodplader bør gives i overensstemmelse med lægelige vurderinger og institutionel praksis.
- Manglende accept i kroppen er en potentiel vigtig risiko efter infusion af Waskyra. I tilfælde af et vedvarende fald i antallet af neutrofiler bør en vækstfaktor (granulocyt-kolonistimulerende faktor) startes for at stimulere knoglemarvsgenopretning eller tidligere på grundlag af en medicinsk vurdering. Hvis kroppen på trods af anvendelsen af granulocyt-koloni-stimulerende faktor fortsat ikke accepterer implantationen og har et lavt antal neutrofiler, anbefales det at administrere de ikke-transducerede autologe backup-stamceller.
- Efter behandlingen kan du blive bedt om at blive fulgt i op til 15 år, for at man bedre kan forstå de langsigtede virkninger af Waskyra.
- Hvis du har brug for en blodtransfusion før og efter at have fået Waskyra, skal de blodprodukter, du får, være bestrålet. Det betyder, at hvide blodlegemer, kaldet lymfocytter, er blevet reduceret for at minimere risikoen for en reaktion på transfusionen. Lægen vil overvåge dig for eventuelle reaktioner på blodtransfusionen.
- Indsættelse af et nyt gen i stamcellerne kan give risiko for blodkræft såsom leukæmi (kræft i de hvide blodlegemer) og lymfom (kræft i lymfocytterne, der er hvide blodlegemer, som spiller en rolle i kroppens forsvar). Selv om der indtil videre ikke er evidens for dette i de kliniske studier, er dette fortsat muligt på grund af lægemidlets karakter. Efter behandlingen vil lægen overvåge dig for eventuelle tegn på leukæmi, lymfom eller faste maligniteter i organer.
- Waskyra tilberedes ved hjælp af dele af et virus, som er blevet ændret, så de ikke kan forårsage infektion. Dette kan medføre et falsk positivt hiv-testresultat. Der kan anvendes mere specifikke test til at udelukke hiv-infektion, hvis der er behov for det.
- Det aktive stof i Waskyra kan midlertidigt udskilles gennem blodet, sæd, modermælk eller kropsaffald. Efter behandling med Waskyra vil du derfor ikke kunne donere blod, blodbestanddele (plasma), organer, væv eller celler.

Når behandlingen med Waskyra ikke kan fuldføres

Fremstillingen af Waskyra kan måske ikke lade sig gøre, hvis mængden af stamceller, der indsamles fra dit blod, ikke er tilstrækkelig, eller hvis der er problemer med fremstillingen af lægemidlet, efter at stamcellerne er indsamlet. I så fald kan du blive bedt om at gentage indsamlingen af stamceller, hvis det er muligt, eller blive tilbudt en anden behandling.

Inden patienterne får Waskyra, vil der blive givet et konditionerende lægemiddel til at fjerne celler fra knoglemarven, hvilket giver plads til, at de genmodificerede stamceller i Waskyra kan planteres i knoglemarven.

Hvis Waskyra ikke kan gives, efter at du har fået det konditionerende lægemiddel, eller hvis de modificerede stamceller ikke accepteres af din krop, kan lægen give dig en infusion af retningsceller

fra den tidligere indsamlede backup-prøve (se også punkt 3 "*Sådan gives Waskyra*"). Redningscellerne har ikke fået tilføjet det fungerende *WAS*-gen og vil ikke danne WAS-proteinet. Kontakt lægen for at få mere information.

Waskyras sikkerhed og virkning hos patienter under 6 måneder er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data, og Waskyra kan ikke gives til patienter under 6 måneder.

Brug af andre lægemidler sammen med Waskyra

Fortæl det til lægen, hvis du tager, for nylig har taget eller måske vil tage andre lægemidler, herunder receptfri lægemidler.

- Du bør ikke tage lægemidler mod hiv-infektion fra mindst en måned inden du får de mobiliserende lægemidler eller får taget blodprøver, indtil mindst 7 dage efter infusion af Waskyra, da disse lægemidler kan påvirke produktionen og den tidlige funktion af Waskyra.
- Du må ikke få **levende vacciner** i de 6 uger op til, at du får det konditionerende lægemiddel for at forberede dig på behandlingen med Waskyra, eller efter behandling, mens dit immunsystem (kroppens forsvarssystem) er ved at komme sig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Waskyra påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Graviditet og amning

Denne behandling må ikke gives under graviditet på grund af de mulige virkninger af det konditionerende lægemiddel. Virkningerne af Waskyra hos gravide kvinder er ukendt. Tal med din læge om graviditet efter at have fået Waskyra.

Hvis du er gravid eller mener, at du kan være gravid efter behandling med Waskyra, skal du straks tale med lægen.

Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, vil du få taget en graviditetstest, før du begynder at bruge mobiliserende og konditionerende lægemidler, for at sikre, at du ikke er gravid.

Prævention hos mænd og kvinder

Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, eller en mand, der kan blive far til et barn, skal du bruge sikker prævention (svangerskabsforebyggelse) fra starten af den mobiliserende behandling og i mindst 6 måneder efter at have fået Waskyra. Tal med lægen om, hvilke præventionsmetoder der er egnede.

Amning

Amning bør standses under konditioneringen på grund af de mulige virkninger af det konditionerende lægemiddel. Det vides ikke, om indholdsstofferne i Waskyra kan udskilles i modermælken.

Din læge vil tale med dig om fordelene ved amning for dit barn i forhold til de mulige risici ved behandling.

Fertilitet hos mænd og kvinder

Det er måske ikke muligt for dig at blive gravid eller far til et barn, efter at du har fået det konditionerende lægemiddel. Før behandlingen bør du drøfte dine muligheder med din læge. Disse kan omfatte opbevaring af reproduktionsmateriale (f.eks. æg og sæd) til anvendelse på et senere tidspunkt.

Waskyra indeholder natrium og dimethylsulfoxid (DMSO)

Dette lægemiddel indeholder 35-560 mg natrium (hovedkomponenten i madlavnings-/bordsalt) i hver dosis. Dette svarer til 2 % til 28 % af det anbefalede maksimale daglige indtag af natrium for en voksen. Det anbefalede maksimale indtag på 2 g natrium pr. dag hos voksne bør nedjusteres på grundlag af børns energibehov i forhold til voksne.

Dette lægemiddel indeholder 55 mg/ml DMSO (et stof, der anvendes til konservering af frosne celler), som kan forårsage pludselige, alvorlige allergiske reaktioner. Lægen eller sygeplejersken bør holde nøje øje med eventuelle reaktioner under infusionen og hver time i 3 timer efter infusionen.

3. Sådan fremstilles og gives Waskyra

Da Waskyra fremstilles af dine egne bloddannende (hæmatopoietiske) stamceller, vil dit blod blive indsamlet for at forberede lægemidlet ca. 2-3 måneder før behandlingen. Stamcellerne kan indsamles fra dit blod, som tages fra en vene. Kontakt lægen for at få mere information.

Ved indsamling af stamceller fra blodet:

- Du får to typer lægemidler, inden du får Waskyra:
 - et **mobiliserende lægemiddel**, der flytter blodstamcellerne fra knoglemarven ind i blodbanen
 - et **konditionerende lægemiddel** for at skabe plads i knoglemarven til de nye stamceller, du får

Se indlægssedlerne for disse lægemidler for yderligere oplysninger.

(Se punkt 3 "*Sådan fremstilles og gives Waskyra*" og punkt 4 "*Bivirkninger*" for yderligere oplysninger om disse lægemidler, herunder bivirkninger).

- Indsamling af blodstamcellerne vil ske fra et midlertidigt placeret centralt venekateter. Et centralt venøst kateter er et tyndt, fleksibelt rør, som en læge indsætter i en stor vene for at få adgang til din blodbane. Der vil blive placeret et andet kateter, inden du påbegynder konditioneringsbehandling, for at tillade infusion af Waskyra og andre lægemidler samt blodindsamling til testning. Der kan være bivirkninger som infektioner og blødning, når der indsættes et kateter, men ikke alle får dem. Lægen og sygeplejerskerne overvåger eventuelle komplikationer.
- Du vil først få et såkaldt "mobiliserende lægemiddel", der flytter blodstamcellerne fra knoglemarven ind i blodbanen (se punkt 2 "*Advarsler og forsigtighedsregler*").
- Blodstamcellerne kan herefter opsamles af en maskine, der sorterer blodkomponenterne fra (*aferesemaskine*). Det kan tage mere end 1 dag at indsamle nok blodstamceller til at fremstille Waskyra.

De indsamlede stamceller fra blodet opdeles i:

- **Backupprøven**, som vil blive frosset og opbevaret, til at give som redningsstamceller, hvis Waskyra ikke kan gives eller ikke virker (se "*Når behandlingen med Waskyra ikke kan fuldføres*" under punkt 2).
- **Behandlingsprøven**, der leveres til producenten, som skal fremstille Waskyra ved at indsætte en arbejdskopi af WAS-genet i stamcellerne i prøven.

Sådan vil du få Waskyra

- Waskyra gives på et kvalificeret behandlingscenter og af læger, der er uddannet i at anvende denne type lægemiddel.
- Waskyra gives ved et drop (infusion) i en vene (intravenøst) gennem et centralt venøst kateter. Det er muligt, at der administreres mere end én pose lægemiddel.
- Lægerne vil kontrollere, at infusionsposerne med Waskyra alle er fremstillet ud fra din egen prøve.
- Waskyra er en engangsbehandling. Det vil ikke blive givet til dig igen.

Hvornår	Hvad sker der	Hvorfor
Ca. 2 måneder før infusion af Waskyra	Et mobiliserende lægemiddel gives ved subkutan injektion i 4-6 dage.	For at flytte blodstamcellerne fra knoglemarven til blodbanen.
Ca. 2 måneder før infusion af Waskyra	Mobiliseret blod indsamles inden for 2 til 3 dage.	For at få blodstamceller til fremstilling af Waskyra. En del af de indsamlede stamceller opbevares separat for at kunne bruges som redningsceller, hvis det er nødvendigt.
Ca. 3 uger før infusion af Waskyra	Et lægemiddel kaldet rituximab gives en enkelt gang i en vene gennem kateteret.	For at reducere antallet af hvide blodlegemer, der producerer antistoffer rettet mod din krop, og hjælpe genkorrigerede celler med at etablere sig efter infusion af Waskyra.
5 dage før infusion af Waskyra	To konditionerende lægemidler (busulfan og fludarabin) gives i 2-3 dage på et hospital, i en vene gennem kateteret.	For at forberede knoglemarven til behandlingen. Disse lægemidler ødelægger celler i knoglemarven, så de kan erstattes af de genkorrigerede celler i Waskyra.
15 til 30 minutter før infusionen af Waskyra	Der gives måske et lægemiddel kaldet et antihistamin.	For at forhindre en allergisk reaktion over for infusionen.
Start på infusionen af Waskyra	Waskyra gives ved en drop (infusion) i en vene. Det foregår på et hospital og tager ca. 30 minutter for hver infusionspose. Antallet af poser varierer fra patient til patient.	For at injicere stamceller med det korrekte WAS-gen i blodbanen, som fører dem videre til din knoglemarv.
Efter infusion af Waskyra	Du bliver på hospitalet i ca. 4-8 uger.	For at komme dig. Du bliver overvåget for at tjekke, om behandlingen virker, og for at behandle eventuelle bivirkninger, indtil lægen er forvisset om, at det er sikkert for dig at blive udskrevet.

4. Bivirkninger

I de kliniske forsøg med Waskyra er der ikke knyttet bivirkninger til selve lægemidlet. De procedurer og lægemidler, der er nødvendige for at få lægemidlet, kan i kombination med din sygdomsstatus give bivirkninger, men ikke alle får dem.

Alvorlige bivirkninger – søg straks lægehjælp

Søg omgående lægehjælp, hvis du bemærker noget af følgende (som kan være alvorligt):

En kombination af flere af følgende symptomer: feber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), kulderystelser, hoste, åndenød, hurtig hjerterytme, forvirring, utilpashed. Dette kan være tegn på alvorlige infektioner (herunder Aspergillus-infektion), sepsis (herunder Pseudomonas-sepsis) eller aspirationspneumoni (lungebetændelse som følge af fejlsvælgning) – søg straks lægehjælp.

Usædvanlige blå mærker eller blødning, bleg hud, ekstrem træthed, forvirring, nedsat vandladning eller hævelse af ben/ankler kan være tegn på blodpropper i de små blodkar, såkaldt "trombotisk mikroangiopati" – søg akut lægehjælp.

En kombination af mavesmerter, hævelse, pludselig vægtforøgelse, gulfarvning af huden eller øjnene (gulst) og mørk urin tyder på en svær leversygdom (veno-okklusiv leversygdom), som kan forekomme efter behandling med konditionerende lægemidler – kontakt straks lægen.

Blødning i den øvre mave-tarmkanal: opkastning af blod eller materiale, der ligner kaffegrums, sort, tjærelignende afføring, svimmelhed eller følelsen af at ville besvime – søg lægehjælp med det samme.

Svære allergiske reaktioner, som kan omfatte shock: udslæt eller nældefeber, kløe, rødmen, hævelse af læber, ansigt, tunge eller svælg, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær, svimmelhed eller besvimelse – søg straks akut lægehjælp.

Transfusionsreaktion (under eller efter en transfusion): feber eller kulderystelser, åndenød, bryst- og rygsmerter, mørk urin – søg straks lægehjælp.

Andre bivirkninger (anført efter hyppighed, begyndende med de hyppigste)

Meget almindelig (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

Stomatitis (ømhed eller sår i munden)

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

Influenza

Urinvejsinfektioner

Neutropeni (lavt antal hvide blodlegemer)

Anæmi (lavt antal røde blodlegemer)

Mavesmerter

Blodig (hæmoragisk) diarré

Opkastning

Nældefeber (urticaria)

Shock

Hævelse af læberne

Mundsår (aftøse sår)

Rødme af huden (erytem)

Feber (pyreksi)

Betændelse i slimhinderne (betændelse i munden, næsen/halsen eller tarmen)

Forhøjede leverenzymmer (i blodprøver)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende

kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring af Waskyra

Denne information er kun til læger.

Da dette lægemiddel vil blive givet på et hospital, er hospitalet ansvarligt for at opbevare lægemidlet korrekt inden og under brug og for at bortskaffe det korrekt.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den yderste beholder og etiketterne på infusionsposerne.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis infusionsposen er beskadiget eller utæt.

Opbevares ved $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Produktet må ikke tøs op, før det er klar til brug. Når produktet er tøs op, skal det opbevares ved stuetemperatur ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) og bruges inden for 2 timer. Produkter formuleret i 2×10^6 celler/ml bør højst opbevares ved stuetemperatur i 45 minutter. Må ikke nedfryses igen.

Opbevar infusionsposen/-poserne i metalkassetten/-kassetterne indtil optøning.

Bryd ikke omslagsposens forsegling før efter optøning.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til de lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Waskyra indeholder:

Det aktive stof er etuvetidigene autotemcel og består af dine egne stamceller, der indeholder arbejdskopier af WAS-genet.

Hver patientspecifik infusionspose med Waskyra indeholder $2\text{-}10 \times 10^6$ celler/ml levedygtig CD34+-beriget cellepopulation i en batchafhængig koncentration.

Øvrige indholdsstoffer: dimethylsulfoxid (DMSO), natriumchlorid og human albumin opløsning (se punkt 2, "*Waskyra indeholder natrium og DMSO*").

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede humane blodceller.

Udseende og pakningsstørrelser

Waskyra dispersion til infusion er en klar til let uklar, farveløs til gul eller lyserød celledispersion.

Waskyra leveres i 50 ml infusionspose(r) af ethylenvinylacetat (EVA) indeholdende 10-20 ml infusionsvæske, dispersion. Hver infusionspose med to tilgængelige spike-porte er pakket i en EVA-omslagspose placeret inden i en metalkassette.

Waskyra afsendes fra produktionsstedet til behandlingscentrets opbevaringsfacilitet i en kryobeholder, der kan indeholde flere metalkassetter til en enkelt patient. Hver metalkassette indeholder en infusionspose med Waskyra.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rom
Italien

Fremstiller

AGC Biologics S.p.A.
Via Meucci 3
Openzone
200091 Bresso (MI)
Italien

Denne indlægsseddel blev senest revideret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Det er vigtigt, at du læser hele indholdet af denne procedure inden administration af Waskyra.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes før håndtering og administration af lægemidlet

Waskyra skal transporteres til administrationscentret i lukkede, brudsikre, lækagesikre beholdere.

- Dette lægemiddel indeholder genmodificerede humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndterer Waskyra, bør træffe passende forholdsregler (brug af handsker, beskyttelsesbeklædning og øjenbeskyttelse) for at undgå potentiel overførsel af smitsomme sygdomme.
- Waskyra skal altid opbevares ved $< -130^{\circ}\text{C}$, indtil indholdet af posen er tøet op og klar til infusion.
- Det samlede antal infusionsposer, der skal administreres, skal også bekræftes med de patientspecifikke oplysninger på batchinformationsarket (LIS).

Definition af den dosis, der skal administreres

- Infusionsvoluminet skal overvejes nøje i forhold til patientens alder og vægt. Når den dosis Waskyra, der skal infunderes, fylder mere end én pose, skal det inden infusionen sikres, at mængden af lægemiddel, der skal infunderes, er kompatibel med den anbefalede grænse for DMSO, dvs. at den samlede administrerede mængde DMSO skal forblive $< 1\%$ af patientens estimerede plasmavolumen. Den maksimale mængde Waskyra der skal administreres, skal derfor forblive $< 20\%$ af patientens estimerede plasmavolumen.

Forberedelse af infusion

- En patient skal muligvis have flere infusionsposer. Hver infusionspose leveres i en omslagspose, som ligger i en metalkassette.
- Infusionsposen/-poserne i omslagspose skal opbevares i metalkassetten i dampfasen af flydende nitrogen ved $< -130^{\circ}\text{C}$, indtil den er klar til optøning og infusion.
- Redegør for alle infusionsposer, og bekræft, at udløbsdatoen for hver enkelt infusionspose ikke er overskredet ved at bruge det medfølgende batchinformationsark.

Kontrol inden optøning

- Fjern ikke metalkassetten fra det kryogene opbevaringssted, og tøm ikke Waskyra op, før patienten er klar til infusion. Tidspunktet for optøning af infusionsposen med Waskyra og for infusionen skal koordineres. Bekræft infusionstidspunktet på forhånd og juster starttidspunktet for optøning, så Waskyra er tilgængelig for infusion, når modtageren er klar.
- Åbn metalkassetten, og inspicer omslagsposen og infusionsposen inden optøning for at tjekke, at de er ubrudte. Hvis en infusionspose er beskadiget, skal de lokale retningslinjer for håndtering af affald af humant materiale følges, og indehaveren af markedsføringstilladelsen skal straks kontaktes.
- Inden optøning af Waskyra skal det kontrolleres, at patientens identitet stemmer overens med de unikke patientoplysninger, der er angivet på etiketterne på emballagen. Waskyra er udelukkende beregnet til autolog anvendelse. Waskyra må ikke tøs op eller infunderes, hvis oplysningerne på den patientspecifikke etiket på infusionsposen ikke stemmer overens med den pågældende patient.

Optøning

Efter forsigtig fjernelse fra metalkassetten skal infusionsposen tøs op i den forseglede omslagspose ved 37°C i en kontrolleret optøningsanordning, indtil der ikke er nogen synlig is i infusionsposen.

- Efter optøning skal posen straks fjernes fra optøningsanordningen. For at opretholde produktets levedygtighed anbefales det, at Waskyra administreres med det samme, når det er optøet.
- Omslagsposen bør åbnes forsigtigt for at fjerne infusionsposen, som skal opbevares ved stuetemperatur (20°C - 25°C) indtil infusion.
- Gnid forsigtigt på infusionsposen for at resuspendere cellerne. Indholdet af infusionsposen skal inspiceres for eventuelle tilbageværende synlige celleaggregater. Små klumper af cellemateriale skal fordeles ved forsigtig manuel blanding. Posen må ikke rystes.
- Infusionsposen må ikke vaskes, centrifugeres, benyttes til prøveudtagning og/eller resuspenderes i nye medier inden infusionen.
- Waskyra må ikke bestråles, idet stråling kan medføre inaktivering af produktet.
- Hvis der leveres mere end én infusionspose til patientens behandlingsdosis, må den næste pose først tøs op, når indholdet af den foregående pose er fuldt infunderet.

Administration

- Waskyra administreres som en intravenøs infusion via et centralt venekateter i henhold til behandlingscentrets standardprocedurer for celleterapiprodukter.

- Det anbefalede sæt til administration består af et blodtransfusionssæt med et 200 µm filter.
- Hver pose skal infunderes ved hjælp af tyngdekraft inden for 2 timer efter optøning, inkl. eventuel afbrydelse under infusionen, for at opretholde den maksimale levedygtighed af produktet.
- Den maksimale infusionshastighed er 5 ml/kg/t, og indholdet af hver pose skal infunderes inden for ca. 30 minutter.
- Når der er behov for mere end én pose Waskyra, må der kun optøs én pose lægemiddel ad gangen.
- Patienter, der ikke tidligere har fået dimethylsulfoxid (DMSO), skal overvåges nøje. Vitale tegn (blodtryk, hjerterefrekvens og iltmætning) og forekomst af eventuelle symptomer skal monitoreres i op til 3 timer efter infusion.
- Ved afslutningen af infusionen skal al resterende Waskyra i infusionsposen og eventuel forbundet slange skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, for at sikre, at så mange celler som muligt infunderes i patienten. Infusionsvoluminet skal overvejes nøje i forhold til patientens alder og vægt.

Forholdsregler, der skal træffes ved bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel og alt materiale, der har været i kontakt med Waskyra (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt infektiøst affald i overensstemmelse med lokale retningslinjer om håndtering af humant materiale.

Utilsigtet eksponering

- I tilfælde af utilsigtet eksponering bør lokale retningslinjer for håndtering af materialer fra mennesker følges. Arbejdsflader og materialer, som potentielt har været i kontakt med Waskyra, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.