

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Waskyra 2-10 × 10⁶ κύτταρα/mL διασπορά προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

2.1 Γενική περιγραφή

Το Waskyra (etuvetidigene autotemcel) είναι ένας γενετικά τροποποιημένος πληθυσμός εμπλουτισμένος με αυτόλογα CD34⁺ κύτταρα που περιέχει αιμοποιητικά αρχέγονα και προγονικά κύτταρα (HSPC) διαμολυσμένα *ex vivo* με τη χρήση λεντικού φορέα που κωδικοποιεί το ανθρώπινο γονίδιο του συνδρόμου Wiskott-Aldrich (WAS).

2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε ειδικός για κάθε ασθενή σάκκος έγχυσης του Waskyra περιέχει etuvetidigene autotemcel σε συγκέντρωση εξαρτώμενη από την παρτίδα εμπλουτισμένου πληθυσμού γενετικά τροποποιημένων αυτόλογων κυττάρων CD34⁺.

Το φαρμακευτικό προϊόν συσκευάζεται σε έναν ή περισσότερους σάκκους έγχυσης που περιέχουν συνολικά διασπορά προς έγχυση 2–10 × 10⁶ κυττάρων/mL εμπλουτισμένου πληθυσμού βιώσιμων κυττάρων CD34⁺ τα οποία έχουν εναιωρηθεί σε διάλυμα κρυσταλλικού μέσου.

Κάθε ειδικός για κάθε ασθενή σάκκος έγχυσης περιέχει 10 έως 20 mL διασποράς προς έγχυση.

Οι ποσοτικές πληροφορίες του φαρμακευτικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένης της εξαρτώμενης από την παρτίδα συγκέντρωσης και του αριθμού των σάκκων έγχυσης που πρόκειται να χορηγηθούν, παρουσιάζονται στο Φύλλο πληροφοριών παρτίδας (LIS) που συνοδεύει το φαρμακευτικό προϊόν για τη θεραπεία.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 3,5 mg νατρίου ανά mL και 55 mg διμεθυλοσουλφοξειδίου (DMSO) ανά mL (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπορά προς έγχυση.

Διαυγής έως ελαφρώς θολή, άχρωμη προς κίτρινη ή ροζ διασπορά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτική ένδειξη

Το Waskyra ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 6 μηνών και άνω με σύνδρομο Wiskott-Aldrich (WAS) που φέρουν μετάλλαξη στο γονίδιο WAS για τους οποίους είναι κατάλληλη η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSC) και δεν υπάρχει κατάλληλος συγγενής δότης αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων με συμβατότητα ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων (HLA).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Waskyra πρέπει να χορηγείται σε εξειδικευμένο κέντρο θεραπείας από ιατρό με εμπειρία στη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) και καταρτισμένο στη χορήγηση και τη διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν.

Πριν από την έναρξη της κινητοποίησης, της αφαίρεσης και της προετοιμασίας μειωμένης έντασης, πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSC) είναι κατάλληλη για τον ασθενή.

Οι ιατροί πρέπει να ανατρέχουν στις ΠΧΠ των φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται για την προθεραπεία, την κινητοποίηση και την προετοιμασία του περιφερικού αίματος, ώστε να διασφαλίζεται η κατάλληλη καθοδήγηση για τον ασθενή.

Δοσολογία

Το Waskyra προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση και πρέπει να χορηγείται μία φορά (βλ. παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία αποτελείται από εφάπαξ δόση για έγχυση που περιέχει διασπορά βιώσιμων κυττάρων CD34⁺ σε έναν ή περισσότερους σάκκους έγχυσης.

Η προς χορήγηση δόση του Waskyra ορίζεται βάσει του σωματικού βάρους του ασθενούς κατά τη στιγμή της έγχυσης.

Η ελάχιστη συνιστώμενη δόση είναι 7×10^6 CD34⁺ κύτταρα/kg σωματικού βάρους.

Ο μέγιστος όγκος του Waskyra προς χορήγηση πρέπει να παραμένει < 20% του εκτιμώμενου όγκου πλάσματος του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 6.6).

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη δόση, ανατρέξτε στο συνοδευτικό Φύλλο πληροφοριών παρτίδας (LIS).

Προθεραπεία και προετοιμασία

Ο θεράπων ιατρός πρέπει να επιβεβαιώνει ότι η αυτόλογη χορήγηση γονιδιακής θεραπείας με HSPC είναι κλινικά κατάλληλη για τον ασθενή πριν από την έναρξη της ριτουξιμάμπης και της προετοιμασίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η προετοιμασία δεν πρέπει να ξεκινά έως ότου ληφθεί και αποθηκευτεί στο σημείο χορήγησης το πλήρες σύνολο του(των) σάκκου(-ων) έγχυσης που αποτελούν τη δόση του Waskyra και επιβεβαιωθεί η διαθεσιμότητα της εφεδρικής συλλογής.

Κινητοποίηση περιφερικού αίματος και αφαίρεση

Τα αυτόλογα CD34+ κύτταρα απομονώνονται από το κινητοποιημένο περιφερικό αίμα. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω διαδικασιών αφαίρεσης, έπειτα από κινητοποίηση περιφερικού αίματος.

Για την απόκτηση CD34+ κυττάρων για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων και για εφεδρικά αυτόλογα κύτταρα, οι ασθενείς πρέπει να υποβληθούν σε κινητοποίηση αιμοποιητικών αρχέγονων και προγονικών κυττάρων (HSPC) με παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) και πλεριζαφόρη, ακολουθούμενη από λευκαφαίρεση.

Για την παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος συνιστάται συνολικός στόχος συλλογής HSPC 40×10^6 CD34+ κυττάρων/kg. Επιπλέον, τουλάχιστον 3×10^6 CD34+ κύτταρα/kg πρέπει να συλλέγονται ως αυτόλογα εφεδρικά κύτταρα. Τα εφεδρικά κύτταρα μπορούν να συλλέγονται είτε μέσω κινητοποιημένης περιφερικής αφαίρεσης είτε μέσω συγκομιδής μυελού των οστών.

Προθεραπεία με ριτουξιμάμπη και σχήμα προετοιμασίας μειωμένης έντασης

Η βουσουλφάνη και η φλουδαραβίνη είναι τα συνιστώμενα φαρμακευτικά προϊόντα προετοιμασίας.

	Ημέρες πριν από την έγχυση της θεραπείας	Δοσολογικό σχήμα	Δόση
Ριτουξιμάμπη	Ημέρα-22 (+/- 1 ημέρα)	Η έγχυση εφάπαξ δόσης IV ριτουξιμάμπης, ενός μονοκλωνικού αντισώματος anti-CD20, συνιστάται την Ημέρα -22 (+/- 1 ημέρα) πριν από την έγχυση του Waskyra, με στόχο την εξουδετέρωση των B κυττάρων πριν από τη θεραπεία. Ο ρυθμός έγχυσης είναι σύμφωνος με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) Για να μειωθεί η εμφάνιση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών, πριν από την έγχυση ριτουξιμάμπης πρέπει να προηγείται κατάλληλη προθεραπευτική φαρμακευτική αγωγή με IV αντισταμινικό φαρμακευτικό προϊόν, παρακεταμόλη και στεροειδή, σύμφωνα με τις συνήθειες διαδικασίες. Αυτές πρέπει να επαναλαμβάνονται μετά από 6 ώρες.	375 mg/m ²

Βουσουλφάνη	Ημέρα-4 έως Ημέρα-2	Οι ασθενείς θα λαμβάνουν δόσεις IV βουσουλφάνης βάσει του σωματικού βάρους τους. Οι ασθενείς έχουν προγραμματιστεί να λάβουν συνολικά 8 δόσεις, χορηγούμενες κάθε 6 ώρες από την Ημέρα -4 έως την Ημέρα -2. Εάν με 8 δόσεις δεν επιτευχθεί η τιμή-στόχος AUC των 48 000 ng/mL*h ($\pm$ 10%), είναι δυνατή η χορήγηση πρόσθετων δόσεων. Η χορήγηση του φαρμάκου θα διακοπεί σε περίπτωση επίτευξης της τιμής-στόχου AUC πριν από την όγδοη δόση. Η προσαρμογή της δόσης θα πραγματοποιείται σύμφωνα με τα φαρμακοκινητικά επίπεδα βουσουλφάνης για την επίτευξη της αθροιστικής AUC-στόχου των 48 000 ng/mL*h ($\pm$ 10%). Η έγχυση των κυττάρων Waskyra θα προγραμματιστεί ώστε να υπάρχει χρόνος έκπλυσης τουλάχιστον 24 ωρών από την τελευταία δόση βουσουλφάνης.	Η δόση έναρξης της βουσουλφάνης εξαρτάται από το σωματικό βάρος του ασθενούς σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα: • 1 mg/kg/δόση (< 9 kg), • 1,5 mg/kg/δόση (9 - 16 kg) • 1,5 mg/kg/δόση (> 16 - 23 kg)· • 1,5 mg/kg/δόση (> 23 - 34 kg), • 0,8 mg/kg/δόση (> 34 kg). Οι επόμενες δόσεις βουσουλφάνης πρέπει να εκτιμώνται με βάση τη φαρμακοκινητική (ΦΚ) δειγματοληψία και να προσαρμόζονται αναλόγως. Η ΦΚ ανάλυση της βουσουλφάνης πρέπει να πραγματοποιείται με διαδοχική δειγματοληψία αίματος πριν και μετά την έγχυση τουλάχιστον δύο χωριστών δόσεων, συνήθως της πρώτης και της πέμπτης δόσης. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στη δοσολογία βουσουλφάνης προκειμένου να επιτευχθεί ο αθροιστικός στόχος AUC των 48 000 ng/ml * h ($\pm$ 10 %). Πρέπει να πραγματοποιείται προσαρμογή της δόσης εάν η συνολική προβλεπόμενη AUC παρουσιάζει απόκλιση άνω του 10% από τον στόχο (η συνολική προβλεπόμενη AUC είναι < 43 200 ng/mL*h ή > 52 800 ng/mL*h). Ο αριθμός των δόσεων βουσουλφάνης μπορεί να μειωθεί εάν η αθροιστική προβλεπόμενη AUC είναι υπερβολικά υψηλή.
Φλουδαραβίνη	Ημέρα -4 και Ημέρα -3	Η φλουδαραβίνη χορηγείται IV μία φορά ημερησίως την Ημέρα-4 και την Ημέρα-3.	30 mg/m ² /ημέρα

		Ο ρυθμός έγχυσης πρέπει να είναι σύμφωνος με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για τη φλουδαραβίνη.	
C=περιοχή κάτω από την καμπύλη, IV=ενδοφλεβίως, ΦΚ=φαρμακοκινητική, m ² =τετραγωνικό μέτρο			

Πρόληψη και διαχείριση λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της προθεραπείας

Η προφυλακτική και εμπειρική χρήση αντιλοιμωδών (ενάντια σε βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς λοιμώξεις) πρέπει να εξετάζεται για την πρόληψη και τη διαχείριση λοιμώξεων, ιδίως κατά την ουδετεροπενική περίοδο μετά την προετοιμασία (βλ. παράγραφο 4.4). Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας πρέπει να εφαρμόζονται μέτρα ελέγχου των λοιμώξεων και διαδικασίες απομόνωσης σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα.

Προθεραπευτική φαρμακευτική αγωγή

Συνιστάται η χορήγηση αντιαλλεργικών φαρμακευτικών προϊόντων, όπως η ενδοφλέβια χλωροφαινιραμίνη, εντός 15-30 λεπτών πριν από την έγχυση του Waskyra προκειμένου να μειωθεί η πιθανότητα αλλεργικής αντίδρασης στην έγχυση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Το Waskyra δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών.

Οροθετικοί ασθενείς για τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) ή τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV)

Το Waskyra δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με HIV-1, HIV-2, ενεργό HBV ή ενεργό HCV λοίμωξη. Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για HIV-1, HIV-2, HBV και HCV και για τυχόν άλλους λοιμογόνους παράγοντες σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες πριν από τη συλλογή κυττάρων για παρασκευή.

Ασθενείς με σοβαρές αιματολογικές διαταραχές

Το Waskyra δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενδείξεις μυελοδυσπλασίας, κυτταρογενετικών αλλοιώσεων χαρακτηριστικών του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και οξείας μυελοειδούς λευχαιμίας ή άλλων σοβαρών αιματολογικών διαταραχών. Η θεραπεία με Waskyra δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Waskyra σε ασθενείς ηλικίας < 6 μηνών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Waskyra προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια έγχυση.

Πριν από την έγχυση του Waskyra, πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα βασικά μοναδικά στοιχεία του ασθενούς που αναγράφονται στις ετικέτες του(των) σάκκου(-ων) έγχυσης του Waskyra και στα συνοδευτικά έγγραφα. Όταν απαιτούνται περισσότεροι από ένας σάκκοι Waskyra, πρέπει να εγχέεται μόνο ένας σάκκος φαρμακευτικού προϊόντος κάθε φορά. Ο συνολικός αριθμός των σάκων έγχυσης που θα χορηγηθούν πρέπει επίσης να επιβεβαιώνεται με τις ειδικές πληροφορίες για τον ασθενή στο Φύλλο πληροφοριών παρτίδας (LIS) (βλ. παράγραφο 4.4).

Η έγχυση με Waskyra προγραμματίζεται ώστε να υπάρχει διάστημα αναμονής τουλάχιστον 24 ωρών από την τελευταία δόση της βουσουλφάνης.

Ο χρόνος απόψυξης και έγχυσης του Waskyra πρέπει να είναι συντονισμένος. Ο χρόνος έναρξης της έγχυσης πρέπει να επιβεβαιώνεται εκ των προτέρων και να προσαρμόζεται για την απόψυξη, ώστε το Waskyra να είναι διαθέσιμο για έγχυση όταν ο ασθενής είναι έτοιμος. Για τη διατήρηση της βιωσιμότητας του προϊόντος, μόλις ολοκληρωθεί η απόψυξη, συνιστάται η άμεση χορήγηση του Waskyra. Η χορήγηση πρέπει να ολοκληρώνεται εντός 2 ωρών από την απόψυξη.

Χορήγηση

Χορηγήστε το προϊόν υπό μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Όταν παρέχονται περισσότεροι από ένας σάκκοι Waskyra, ένας σάκκος φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αποψύχεται κάθε φορά.

Κάθε σάκκος πρέπει να εγχέεται με ρυθμό έγχυσης που δεν υπερβαίνει τα 5 mL/kg/h, εντός περίπου 30 λεπτών. Το συνιστώμενο σύνολο χορήγησης αποτελείται από ένα σύνολο μετάγγισης αίματος εξοπλισμένο με φίλτρο των 200 μm.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση. Τα ζωτικά σημεία (αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός και κορεσμός οξυγόνου) και η εμφάνιση τυχόν συμπτωμάτων πρέπει να ελέγχονται κάθε δέκα λεπτά κατά τη διάρκεια της έγχυσης και κάθε ώρα, επί 3 ώρες, μετά την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά με πλήρη αιματολογικό έλεγχο για τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά την έγχυση ή έως την αποκατάσταση αιματοποιητικής νόσου και λοιμώξεων που αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις συνήθεις κατευθυντήριες οδηγίες και την ιατρική κρίση (βλ. παράγραφο 4.4).

Για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την παρασκευή, τη χορήγηση, τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης και την απόρριψη του Waskyra, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Προηγούμενη θεραπεία με γονιδιακή θεραπεία αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων ή με αλλογενή μεταμόσχευση HSC με ενδείξεις υπολειμματικών κυττάρων προέλευσης δότη.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Πρέπει να ισχύουν οι απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας με βάση τα κύτταρα. Προκειμένου να διασφαλιστεί η ιχνηλασιμότητα, το όνομα του προϊόντος, ο αριθμός παρτίδας και το όνομα του υπό θεραπεία ασθενούς πρέπει να τηρούνται για ένα διάστημα 30 ετών μετά την ημερομηνία λήξης του προϊόντος.

Αυτόλογη χρήση

Το Waskyra προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση και δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να χορηγείται σε άλλους ασθενείς. Το Waskyra δεν πρέπει να χορηγείται εάν οι πληροφορίες στις ετικέτες των προϊόντων και στο Φύλλο πληροφοριών παρτίδας (LIS) δεν αντιστοιχούν στην ταυτότητα του ασθενούς.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την ηλικία

Συνιστάται η χορήγηση γονιδιακής θεραπείας σε μικρότερη ηλικία. Ο κίνδυνος αυτοανοσίας προ GT, καθώς και ο κίνδυνος ελλιπούς αντιστροφής της κλινικής αυτοανοσίας μετά τη γονιδιακή θεραπεία εμφανίστηκαν υψηλότεροι στην ηλικιακή ομάδα > 5 ετών. Επίσης, οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας ενδέχεται να πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά για παθήσεις που ενδέχεται να συνεπάγονται υψηλότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών κατά την προετοιμασία.

Φαρμακευτικά προϊόντα κινητοποίησης, ριτουξιμάμπης και προετοιμασίας

Οι προειδοποιήσεις και οι προφυλάξεις σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα κινητοποίησης, ριτουξιμάμπης και προετοιμασίας πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν από τον προγραμματισμό της συλλογής κυττάρων για την παρασκευή.

Επιπλοκές καθετήρα κεντρικής φλέβας (CVC)

Λοιμώξεις και αιμορραγία που σχετίζονται με τη χρήση CVC έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για πιθανές λοιμώξεις και σχετιζόμενες με χρήση καθετήρα επιπλοκές.

Υπερευαισθησία και αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Το διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO), ένα από τα έκδοχα του Waskyra, είναι γνωστό ότι ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση. Τα ζωτικά σημεία (αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός και κορεσμός οξυγόνου) και η εμφάνιση τυχόν συμπτωμάτων πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη της έγχυσης, περίπου κάθε δέκα λεπτά κατά τη διάρκεια της έγχυσης και κάθε ώρα, επί 3 ώρες, μετά την έγχυση.

Πρέπει να διασφαλίζεται πριν από την έγχυση ότι ο συνολικός όγκος του χορηγούμενου διμεθυλοσουλφοξειδίου (DMSO) πρέπει να παραμένει < 1 % του εκτιμώμενου όγκου πλάσματος του ασθενούς. Ως εκ τούτου, ο μέγιστος όγκος του Waskyra προς χορήγηση πρέπει να παραμείνει < 20% του εκτιμώμενου όγκου πλάσματος του ασθενούς (βλ. παράγραφο 6.6).

Παρατεταμένη κυτταροπενία και απόρριψη εμφύτευσης

Οι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν σοβαρές μορφές κυτταροπενίας, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής ουδετεροπενίας, η οποία ορίζεται ως Απόλυτος Αριθμός Ουδετερόφιλων (ANC) < 500 /μL, για μερικές εβδομάδες μετά την προετοιμασία μειωμένης έντασης και την έγχυση του Waskyra. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά με πλήρη αιματολογικό έλεγχο για τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά την έγχυση ή μέχρι την αποκατάσταση αιματοποιητικής νόσου και τη διαχείριση λοιμώξεων σύμφωνα με τις συνήθεις κατευθυντήριες οδηγίες και την ιατρική κρίση. Η υποστηρικτική μετάγγιση ακτινοβολημένων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με την ιατρική κρίση και την πρακτική του ιδρύματος.

Η απόρριψη της εμφύτευσης συνιστά δυνητικά σημαντικό κίνδυνο, ο οποίος ορίζεται ως αδυναμία επίτευξης απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων (ANC) > 500 κυττάρων/μL, σε συνδυασμό με απουσία ενδείξεων αποκατάστασης του μυελού των οστών (π.χ. υποκυττάριος μυελός), έως την ημέρα 60 μετά την έγχυση του Waskyra. Σε περίπτωση εμμένουσας ουδετεροπενίας, πρέπει να γίνεται έναρξη G-CSF για τη διέγερση της αποκατάστασης του μυελού των οστών ή νωρίτερα βάσει ιατρικής κρίσης. Εάν εξακολουθεί να υφίσταται απόρριψη της εμφύτευσης και ουδετεροπενία παρά τη χρήση παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων, συνιστάται η χορήγηση των εφεδρικών μη διαμολυσμένων, αυτόλογων αρχέγονων κυττάρων.

Μετάδοση λοιμογόνου παράγοντα

Παρόλο που το Waskyra ελέγχεται για στειρότητα και μυκόπλασμα, υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων. Ως εκ τούτου, οι επαγγελματίες υγείας που χορηγούν Waskyra πρέπει να

παρακολουθούν τους ασθενείς για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων μετά τη θεραπεία και να χορηγούν κατάλληλη θεραπεία, εάν χρειαστεί.

Οροδιαγνωστικός έλεγχος

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε εξέταση για HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV και μυκόπλασμα πριν από την κινητοποίηση ώστε να διασφαλίζεται η αποδοχή του υλικού πηγής κυττάρων για την παρασκευή του Waskyra.

Παρέμβαση σε εξετάσεις HIV

Λόγω των περιορισμένων και μικρών τμημάτων πανομοιότυπων γενετικών πληροφοριών μεταξύ του λεντικού φορέα που χρησιμοποιείται για τη δημιουργία του Waskyra και του HIV, ορισμένες δοκιμασίες εντοπισμού νουκλεϊκού οξέος HIV (NAT) ενδέχεται να δώσουν ψευδώς θετικό αποτέλεσμα.

Ως εκ τούτου, οι ασθενείς που έχουν λάβει Waskyra είναι πιθανό να εμφανίσουν θετικό αποτέλεσμα σε τεστ αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) για τον ιό HIV λόγω της ένθεσης του προϊόντος του λεντικού φορέα, με αποτέλεσμα μια ψευδώς θετική δοκιμασία για τον HIV. Συνεπώς, οι ασθενείς που έχουν λάβει Waskyra δεν πρέπει να υποβάλλονται σε προσυμπτωματικό έλεγχο για λοίμωξη από HIV με τη χρήση τεστ βάσει PCR.

Χρήση αντιρετροϊκών

Οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα από τουλάχιστον έναν μήνα πριν από την κινητοποίηση έως τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την έγχυση του Waskyra (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν κάποιος ασθενής χρειάζεται αντιρετροϊκή θεραπεία μετά από έκθεση σε HIV/HTLV, η έναρξη της θεραπείας με Waskyra πρέπει να καθυστερήσει έως ότου διενεργηθεί ανοσοαποτύπωση western και δοκιμασία ιικού φορτίου του HIV/HTLV 6 μήνες μετά την έκθεση.

Κίνδυνος ογκογένεσης παρεμβολής

Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος λευχαιμίας ή λεμφώματος μετά τη θεραπεία με το Waskyra. Σε περίπτωση υπόνοιας ή επιβεβαίωσης κακοήθειας, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να ενημερωθεί ώστε να χορηγήσει λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τη λήψη δειγμάτων για ανάλυση των θέσεων ενσωμάτωσης του φορέα (ISA) και για δοκιμασίες κλωνικού πολλαπλασιασμού (βλ. τον κατάλογο ελέγχου για τη διερεύνηση κακοηθειών και τα στοιχεία επικοινωνίας του κατόχου άδειας κυκλοφορίας στην ενότητα «Εκπαιδευτικά εργαλεία/εργαλεία παροχής συμβουλών σε θέματα ασφάλειας»).

Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Waskyra δεν πρέπει να δωρίσουν αίμα, όργανα, ιστούς και κύτταρα για μεταμόσχευση στο μέλλον. Αυτές οι πληροφορίες παρέχονται στην Κάρτα Ασθενούς, η οποία πρέπει να δοθεί στον ασθενή μετά τη θεραπεία.

Μετά τη χορήγηση του Waskyra

Μετά την έγχυση, πρέπει να ακολουθούνται οι καθιερωμένες διαδικασίες για τη διαχείριση των ασθενών μετά τη μεταμόσχευση HSPC.

Το ιικό φορτίο για τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV), τον ιό Epstein-Barr (EBV), τον ιό απλού έρπητα-6 (HSV6) και τον αδενοϊό θα προσδιορίζεται εβδομαδιαίως μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) στο περιφερικό αίμα έως την Ημέρα +90. Εάν το αποτέλεσμα είναι επανειλημμένα αρνητικό, το διάστημα μεταξύ των δοκιμών μπορεί να παραταθεί μετά την ημέρα +90. Εάν ο ασθενής είναι

θετικός στην εξέταση για CMV, θα χορηγείται προληπτική θεραπεία με γκανσικλοβίρη,βαλγκανσικλοβίρη ή φוסκαρνέτη, σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα.

Προληπτική θεραπεία με ριτουξιμάμπη χορηγείται εάν ο ασθενής είναι θετικός στον EBV πριν ή μετά τη γονιδιακή θεραπεία σε περίπτωση επαναλαμβανόμενης αύξησης του ιικού φορτίου του EBV, σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα.

Τα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης G στον ορό πρέπει να διατηρούνται σε επίπεδα άνω των 5 g/L για την πρόληψη πιθανών λοιμώξεων που συνδέονται με σοβαρή υπογαμμασφαιριναιμία και προκύπτουν από σχετιζόμενη με τη νόσο ανοσολογική ανεπάρκεια, χορήγηση ριτουξιμάμπης και αγωγής προετοιμασίας.

Όλα τα προϊόντα αίματος που απαιτούνται μετά την έγχυση του Waskyra πρέπει να ακτινοβολούνται.

Μακροπρόθεσμη παρακολούθηση

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Waskyra αναμένεται να εγγραφούν σε μετεγκριτική μελέτη και πρέπει να παρακολουθούνται ενεργά για έως και 15 έτη μετά την έγχυση. Οι θεράποντες ιατροί πρέπει να προγραμματίζουν ετήσιες κλινικές αξιολογήσεις (συμπεριλαμβανομένων των αιματολογικών, των βιοχημικών εξετάσεων και της παρακολούθησης της κακοήθειας) σύμφωνα με τη συμφωνηθείσα μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας.

Εκπαιδευτικά εργαλεία/εργαλεία παροχής συμβουλών σε θέματα ασφάλειας

Θα παρασχεθούν εκπαιδευτικά εργαλεία/εργαλεία παροχής συμβουλών ασφάλειας στους επαγγελματίες υγείας που συμμετέχουν στη θεραπεία με το Waskyra ενός ασθενούς με WAS, στους ασθενείς και/ή στους γονείς/φροντιστές τους, με στόχο τη διευκόλυνση της λήψης τεκμηριωμένων αποφάσεων από τους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς, τους γονείς/φροντιστές με βάση τα γνωστά οφέλη και τους κινδύνους του Waskyra και την ελαχιστοποίηση των κινδύνων για τους ασθενείς.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 3,5 mg νατρίου ανά ml.

Στους ενήλικες, το εύρος αυτό μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 35–560 mg νατρίου ανά δόση, ανάλογα με τον όγκο του φαρμακευτικού προϊόντος. Η ποσότητα αυτή ισοδυναμεί με το 2 έως 28% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Η θεωρητική περιεκτικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος σε νάτριο σε παιδιατρικό πληθυσμό μπορεί να κυμαίνεται μεταξύ 2,3 και 56 % της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης για τα παιδιά, ωστόσο το ποσοστό αυτό μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το βάρος, την ηλικία και τον όγκο του φαρμακευτικού προϊόντος.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η αλληλεπίδραση των φαρμακευτικών προϊόντων κινητοποίησης και μυελοαφανιστικής προετοιμασίας πρέπει να εξετάζεται

Οι ασθενείς δεν πρέπει να λαμβάνουν αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα από τουλάχιστον έναν μήνα πριν από την κινητοποίηση έως τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την έγχυση του Waskyra (βλ. παράγραφο 4.4).

Εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Waskyra δεν έχει μελετηθεί. Ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δεν συνιστάται για 6 εβδομάδες πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου προετοιμασίας για τη θεραπεία με Waskyra, ούτε μετά τη θεραπεία, έως ότου ολοκληρωθεί η ανοσοποιητική αποκατάσταση.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Waskyra σε εγκύους. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας σε ζώα με το etuvetidigene autotemcel.

Πριν από την έναρξη κάθε κύκλου κινητοποίησης το αποτέλεσμα του οροδιαγνωστικού τεστ κύησης πρέπει να είναι αρνητικό και να επιβεβαιώνεται εκ νέου πριν από τη μυελοαφανιστική προετοιμασία.

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και οι άνδρες με ικανότητα τεκνοποίησης πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης από την έναρξη της κινητοποίησης για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη χορήγηση της μυελοαφανιστικής προετοιμασίας. Ανατρέξτε επίσης στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για τα φαρμακευτικά προϊόντα κινητοποίησης, προθεραπείας και μυελοαφανιστικής προετοιμασίας.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το Waskyra απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα ή μεταφέρεται στο θηλάζον παιδί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας και της χορήγησης του Waskyra, λόγω των δυνητικών κινδύνων που σχετίζονται με την προετοιμασία.

Η απόφαση για θηλασμό μετά τη θεραπεία με Waskyra πρέπει να συζητείται με τον θεράποντα ιατρό, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί έναντι οποιωνδήποτε πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών του Waskyra ή από την υποκείμενη πάθηση.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση του Waskyra στην ανθρώπινη γονιμότητα. Οι επιδράσεις στην ανδρική και στη γυναικεία γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα. Υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο στειρότητας με μυελοαφανιστική προετοιμασία. Ως εκ τούτου, συνιστάται να εξετάζονται επιλογές διατήρησης της γονιμότητας, όπως η κρυοσυντήρηση σπέρματος ή ωαρίων πριν από τη θεραπεία, εάν είναι δυνατόν.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Waskyra δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η επίδραση των παραγόντων κινητοποίησης και προετοιμασίας στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Πριν από τη θεραπεία με Waskyra προηγούνται ιατρικές παρεμβάσεις, δηλαδή η συλλογή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μέσω κινητοποίησης του περιφερικού αίματος με G-CSF και πλεριξαφόρης, ακολουθούμενη από αφαίρεση, προθεραπεία με ριτουξιμάμπη (μονοκλωνικό αντίσωμα anti-CD20) και προετοιμασία μειωμένης έντασης, οι οποίες ενέχουν δικούς τους κινδύνους. Κατά την αξιολόγηση

της ασφάλειας μιας θεραπείας με Waskyra, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη το προφίλ ασφάλειας και οι πληροφορίες για τα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για την κινητοποίηση του περιφερικού αίματος, την προθεραπεία και την προετοιμασία μειωμένης έντασης, πέραν των κινδύνων που συνδέονται με τη γονιδιακή θεραπεία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αποδόθηκαν στο σχήμα προετοιμασίας πριν από τη θεραπεία (συμπεριλαμβανομένης της κινητοποίησης/λευκαφαίρεσης) και καταστάσεις στη θέση χορήγησης (λοίμωξη σχετιζόμενη με τεχνολογικό υλικό, αιμορραγία στη θέση του καθετήρα που αναφέρεται πολύ συχνά).

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια του Waskyra αξιολογήθηκε σε 28 ασθενείς με WAS. Η διάμεση διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης ήταν 5,67 έτη (εύρος: 0,37–13,26 έτη).

Δεδομένου του μικρού πληθυσμού των ασθενών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον πίνακα που ακολουθεί δεν παρέχουν πλήρη εικόνα της φύσης και της συχνότητας των εν λόγω συμβαμάτων.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται βάσει κατηγοριοποίησης MedDRA ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$) και συχνές ($\geq 1/100$ και $< 1/10$).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στην κινητοποίηση/αιμαφαίρεση και στην προθεραπεία (G-CSF ± πλεριξαφόρη, ριτουξιμάμπη)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Λοίμωξη από ασπέργιλλο Γρίπη Λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος Σηψαιμία από ψευδομονάδα Πνευμονία από εισρόφηση
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία σε φάρμακο
Γαστρεντερικές διαταραχές	Στοματίτιδα	Κοιλιακό άλγος Διάρροια αιμορραγική Αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού Πρήξιμο χείλους
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ερύθημα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		Πυρεξία

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στο δοσολογικό σχήμα προετοιμασίας μειωμένης έντασης (βουσουλφάνη και φλουδαραβίνη)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
Αγγειακές διαταραχές		Καταπληξία (Σοκ)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Γαστρεντερικές διαταραχές	Στοματίτιδα	Έμετος Αφθώδεις έλκος
Ηπατοχολικές διαταραχές		Φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνίδωση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		Φλεγμονή βλεννογόνου
Διερευνήσεις		Αύξηση ηπατικού ενζύμου
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Αντίδραση στη μετάγγιση

Οι πιο συχνά αναφερόμενες παθήσεις στη θέση χορήγησης ήταν: λοιμώξεις σχετιζόμενες με τεχνολογικό υλικό και αιμορραγία στη θέση του καθετήρα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα κλινικών δοκιμών σχετικά με την υπερδοσολογία του Waskyra.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: δεν έχει ακόμη ορισθεί, κωδικός ATC: δεν έχει ακόμα ορισθεί

Μηχανισμός δράσης

Το etuvetidigene autotemcel είναι μια *ex vivo* γενετικά τροποποιημένη αυτόλογη γονιδιακή θεραπεία CD34⁺ αιμοποιητικών αρχέγονων και προγονικών κυττάρων. Τα αυτόλογα CD34⁺ αιμοποιητικά αρχέγονα και προγονικά κύτταρα (HSPC) εμπλουτίζονται από κινητοποιημένο περιφερικό αίμα του ασθενούς και είναι διαμολυσμένα με λεντικό φορέα (LVV), ο οποίος εισάγει ένα ή περισσότερα αντίγραφα του ανθρώπινου συμπληρωματικού δεσοξυριβονουκλεϊκού οξέος (cDNA) του συνδρόμου Wiskott-Aldrich στο γονιδίωμα του κυττάρου, με αποτέλεσμα τα γενετικά τροποποιημένα κύτταρα να είναι ικανά να εκφράσουν τη λειτουργική πρωτεΐνη WAS. Μετά τη χορήγηση, τα γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα εμφυτεύονται και επαναποικίζουν το αιμοποιητικό διαμέρισμα. Αυτά τα γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα που περιέχουν τη διορθωμένη πρωτεΐνη WAS (WASP) διαφοροποιούν και παράγουν βιολογικά δραστικά λεμφοειδή και μυελοειδή προγονικά των οποίων οι απόγονοι εκφράζουν την πρωτεΐνη WAS.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του Waskyra αξιολογήθηκε στο πλαίσιο προγράμματος κλινικής ανάπτυξης που περιλαμβάνει δεδομένα από συνολικά 27 συμμετέχοντες που υποβλήθηκαν σε κλινική δοκιμή με

νέο σκεύασμα (n = 8), κλινική δοκιμή με κρυσυντηρημένο σκεύασμα (n = 10) και ασθενείς που έλαβαν το νωπό σκεύασμα στο πλαίσιο προγράμματος παρηγορητικής χρήσης (CUP) και νοσοκομειακών εξαιρέσεων (HE), που αναφέρονται συλλογικά ως πρόγραμμα διευρυμένης πρόσβασης (EAP) (HE, n = 3· και CUP, n = 6).

Μελέτη OTL-103-4

Τα κύρια αποδεικτικά στοιχεία της αποτελεσματικότητας προέρχονται από την εν λόγω κλινική δοκιμή, στην οποία 10 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με etanercept. Και οι 10 συμμετέχοντες ολοκλήρωσαν τουλάχιστον 2 έτη παρακολούθησης, ενώ οκτώ συμμετέχοντες ολοκλήρωσαν 3 έτη παρακολούθησης. Έξι συμμετέχοντες πραγματοποίησαν επίσκεψη 5ετούς παρακολούθησης.

Οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι εάν είχαν διάγνωση WAS που καθορίστηκε από γενετική μετάλλαξη και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: α) σοβαρή μετάλλαξη WAS, β) απουσία έκφρασης πρωτεΐνης συνδρόμου Wiskott-Aldrich (WASP), γ) σοβαρή κλινική βαθμολογία (κλινική βαθμολογία Zhu ≥ 3) και κανένας συγγενής ταυτόσημος δότης με συμβατότητα ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων δεν ήταν διαθέσιμος για μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT).

Η γονιδιακή μετάλλαξη WAS ταξινομήθηκε ως σοβαρή σε όλους τους συμμετέχοντες εκτός από έναν, για τον οποίο η σοβαρότητα της μετάλλαξης δεν ήταν γνωστή. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν ιστορικό αιμορραγικών συμβάντων, υποτροπιάζουσών λοιμώξεων και δερματικών διαταραχών.

Οι ασθενείς που έπασχαν από δυσλειτουργία τελικών οργάνων, σοβαρή ενεργή λοίμωξη που δεν ανταποκρινόταν σε θεραπεία ή άλλη σοβαρή νόσο ή κλινική πάθηση, κακοήγη νεοπλασία (εκτός από τοπικό καρκίνο του δέρματος) ή είχαν τεκμηριωμένο ιστορικό κληρονομικού αντικαρκινικού συνδρόμου, μυελοδυσπλασία, κυτταρογενετικές αλλοιώσεις χαρακτηριστικές του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας ή άλλες σοβαρές αιμολογικές διαταραχές αποκλείστηκαν από τις μελέτες.

Οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) με ενδείξεις για υπολειμματικά κύτταρα δότη ή προηγούμενη γονιδιακή θεραπεία (GT), καθώς και οι ασθενείς με τεκμηριωμένη λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) (θετικό HIV RNA και/ή αντισώματα κατά του p24) αποκλείστηκαν από τις μελέτες.

Αποτελέσματα

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο:

Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν το ετήσιο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων από 6 έως 18 μήνες μετά την GT σε σύγκριση με 1 έτος πριν από την GT και το ετήσιο ποσοστό μέτριων και σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων μέχρι 1 έτος μετά την GT σε σύγκριση με 1 έτος πριν από την GT. Το ποσοστό των συμβάντων εκτιμήθηκε ως ο αριθμός των συμβάντων σε όλα τα ανθρωποέτη παρατήρησης.

Σοβαρές λοιμώξεις: Το ετήσιο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων μειώθηκε από 2,40 ανά ανθρωποέτος παρατήρησης (PYO) κατά τους 12 μήνες πριν από την έγχυση του Waskyra σε 0,20 ανά PYO κατά τους 6-18 μήνες μετά το Waskyra. Όλες οι σοβαρές λοιμώξεις ήταν βαθμού 3 σύμφωνα με τα Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE).

Μέτρια και σοβαρά αιμορραγικά επεισόδια: Το συνδυασμένο ετήσιο ποσοστό μέτριων και σοβαρών αιμορραγικών συμβάντων μειώθηκε από 0,90 συμβάντα ανά PYO κατά τους 12 μήνες πριν από την έγχυση του Waskyra σε 0,30 συμβάντα ανά PYO κατά τους πρώτους 12 μήνες μετά το Waskyra. Για έναν ασθενή αναφέρθηκε ένα σοβαρό αιμορραγικό συμβάν (διάρροια αιμορραγική) σε περίοδο > 3 ετών.

Κύρια δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας:

Συνολική επιβίωση: Και οι 10 συμμετέχοντες ήταν ζωντανοί με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης τα 5,02 έτη (εύρος 2,32-5,43 έτη).

Ετήσιο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων και μέτριων και σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων στα 2 και 3 έτη μετά τη θεραπεία

Το ετήσιο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων μειώθηκε από 2,40 ανά ανθρωποέτος παρατήρησης (PYO) κατά τους μήνες πριν από την έγχυση σε 0,10 ανά PYO κατά τα 1-2 έτη μετά την έγχυση και σε 0 κατά τα 2-3 έτη μετά το Waskyra.

Το συνδυασμένο ετήσιο ποσοστό μέτριων και σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων μειώθηκε από 0,90 συμβάντα ανά PYO κατά τους 12 μήνες πριν από την έγχυση σε 0,20 συμβάντα ανά PYO κατά τα 1-2 έτη μετά το Waskyra και σε 0 συμβάντα ανά PYO κατά τα 2-3 έτη μετά το Waskyra.

Ολοκληρωμένη ανάλυση όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία

Πραγματοποιήθηκε ολοκληρωμένη ανάλυση των δεδομένων από τις δύο κλινικές δοκιμές (TIGET-WAS και OTL-103-4) και των ασθενών που έλαβαν θεραπεία στο πλαίσιο του EAP, προκειμένου να αξιολογηθεί η συνολική κλινική αποτελεσματικότητα του Waskyra. Ο πληθυσμός για την ανάλυση αυτή περιλαμβάνει και τους 27 συμμετέχοντες που εγγράφηκαν και έλαβαν θεραπεία με Waskyra.

Χαρακτηριστικά ασθενών

Στον συνολικό πληθυσμό για την ολοκληρωμένη ανάλυση, η ηλικία των συμμετεχόντων κατά την GT κυμαινόταν από 1,0 έτος έως 35,1 έτη. Δεκαοκτώ συμμετέχοντες ήταν ηλικίας < 5 ετών και εννέα ≥ 5 ετών, εκ των οποίων δύο ενήλικες, αμφότεροι εγγεγραμμένοι στο EAP. Ανά μελέτη, το ηλικιακό εύρος ήταν 1,1 – 12,4 έτη στη μελέτη Tiget-WAS, 1- 9 έτη στο OTL-103-4 και 1,4 – 35,1 έτη στο EAP.

Η γονιδιακή μετάλλαξη WAS ταξινομήθηκε ως σοβαρή σε 22 συμμετέχοντες και άγνωστης σοβαρότητας στους άλλους πέντε συμμετέχοντες. Είκοσι έξι συμμετέχοντες είχαν σοβαρά κλινικά χαρακτηριστικά WAS με βαθμολογία Zhu ≥ 3,0 κατά την έναρξη της μελέτης και ένας συμμετέχων με ηπιότερα κλινικά χαρακτηριστικά (βαθμολογία Zhu 2,0) χαρακτηρίστηκε ότι έχει σοβαρή μετάλλαξη WAS.

Χορήγηση Waskyra

Οι δόσεις που χορηγήθηκαν κυμαίνονταν από 7,0 έως 31,0 CD34+ κύτταρα 10⁶/kg. Η διάμεση δόση στη δοκιμή TIGET-WAS ήταν χαμηλότερη από ό,τι στη δοκιμή OTL-103-4 και στο EAP. Σε 5 συμμετέχοντες στην TIGET-WAS, η κυτταρική πηγή για το φάρμακο GT προερχόταν από τη συγκομιδή μυελού των οστών. Το κινητοποιημένο περιφερικό αίμα, το οποίο παράγει μεγαλύτερο αριθμό κυττάρων, ήταν η πηγή κυττάρων CD34+ στους υπόλοιπους ασθενείς στην TIGET-WAS και στη δοκιμή OTL-103-4 και στο EAP.

Αποτελέσματα

Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία

Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία για την ολοκληρωμένη ανάλυση ήταν η συνολική επιβίωση και το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων καθώς και το ποσοστό των μέτριων και σοβαρών αιμορραγικών συμβάντων.

Συνολική επιβίωση: Συνολικά, η διάρκεια της παρακολούθησης και στους 26 επιζώντες συμμετέχοντες κυμαίνεται από 2,31 έως 13,26 έτη. Συνολικό ποσοστό επιβίωσης 96% (ΔΕ 95%: 82-99%) παρατηρήθηκε μετά τη θεραπεία με Waskyra. Ένας ενήλικος συμμετέχων που έλαβε θεραπεία στο EAP απεβίωσε λόγω θανατηφόρου σοβαρού συμβάματος που δεν σχετίζεται με το Waskyra.

Σοβαρές λοιμώξεις: Το ετήσιο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων μειώθηκε από 2,00 συμβάντα ανά ανθρωποέτος παρατήρησης (PYO) κατά τους 12 μήνες πριν από την έγχυση του Waskyra σε 0,12 κατά τα 2-3 έτη μετά το Waskyra.

Μέτρια και σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα: Το συνδυασμένο ετήσιο ποσοστό μέτριων και σοβαρών αιμορραγικών συμβάντων μειώθηκε από 2,00 συμβάντα ανά ανθρωποέτος παρατήρησης (PYO) κατά τους 12 μήνες πριν από την GT σε 0,16 συμβάντα ανά PYO κατά τα 2-3 έτη μετά το Waskyra

Πίνακας 3: Ολοκληρωμένη ανάλυση: Ετήσιο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων και ποσοστό μέτριων/σοβαρών αιμορραγικών συμβάντων

Σοβαρές λοιμώξεις:	Προθεραπεία (N=27)	6-18 μήνες (N=26)	1-2 έτη (N=26)	2-3 έτη (N=26)
Ανθρωποέτη παρατήρησης	26,99	26,08	25,98	24,97
Αριθμός (%) συμμετεχόντων με σοβαρή λοίμωξη	19 (70,4)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)
Αριθμός σοβαρών λοιμώξεων (ποσοστό)	54 (2,001)	4 (0,154)	4 (0,154)	3 (0,120)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95% του ποσοστού	1,5033 (-2,6110)	0,00418-0,3931	0,0419-0,3942	0,0248-0,3511

Μέτρια + Σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα	Προθεραπεία (N=27)	0-12 μήνες (N=27)	1-2 έτη (N=26)	2-3 έτη (N=26)
Ανθρωποέτη παρατήρησης	26,99	26,35	25,98	24,97
Αριθμός (%) συμμετεχόντων με αιμορραγικό συμβάν	19 (70,4)	10 (37,0)	3 (11,5)	2 (7,7)
Αριθμός αιμορραγικών συμβάντων (Ποσοστό)	54 (2,001)	21 (0,797)	4 (0,154)	4 (0,160)
Διάστημα εμπιστοσύνης 95% του ποσοστού	1,5033-2,6110	0,4933-1,2182	0,0419-0,3942	0,0436, 0,4102

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Ανθεκτική και σταθερή εμφύτευση γονιδιακά διορθωμένων κυττάρων παρατηρήθηκε 1 μήνα μετά την εφάπαξ χορήγηση του Waskyra και καθ' όλη την περίοδο παρακολούθησης μετά τη θεραπεία, σε όλους τους συμμετέχοντες που αξιολογήθηκαν (n=26) με περίοδο παρακολούθησης που κυμαίνεται μεταξύ 2 και 9 ετών μετά τη γονιδιακή θεραπεία (GT). Όλοι οι συμμετέχοντες παρουσίασαν σημαντική αύξηση της έκφρασης WASP στα αιμοπετάλια και τα λεμφοκύτταρα, καθώς και αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων και βελτίωση της λειτουργικότητας των T κυττάρων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Waskyra είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας αποτελούμενο από αυτόλογα κύτταρα που έχουν τροποποιηθεί γενετικά *ex vivo*. Η φύση του Waskyra δεν επιτρέπει τη διεξαγωγή συμβατικών μελετών φαρμακοκινητικής, απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και αποβολής.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Λόγω της φύσης του Waskyra, δεν ήταν εφικτή η διενέργεια πρότυπης τοξικολογικής αξιολόγησης και δεν διενεργήθηκαν συμβατικές μελέτες μεταλλαξιογένεσης, καρκινογένεσης, αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας.

Η φαρμακολογία, η τοξικολογία και η γονιδιοτοξικότητα του Waskyra αξιολογήθηκαν *in vitro* και *in vivo*. Λόγω του σχεδιασμού του λεντικού φορέα WAS (LVV) και της εξάρτησης από τη συνέκφραση άλλων αλληλεπιδρώντων πρωτεϊνών, η πρωτεΐνη WAS δεν υπερεκφράζεται, ακόμη και σε υψηλούς αριθμούς αντιγράφων φορέα (VCN). Ως εκ τούτου, δεν έχει παρατηρηθεί τοξικότητα λόγω πρωτεϊνικής υπερέκφρασης.

Οι μελέτες τοξικότητας διενεργήθηκαν *in vivo* σε δύο διαφορετικά μοντέλα ποντικών που είχαν υποστεί απενεργοποίηση γονιδίων WAS και εμφύτευση κυττάρων Lin-διαμολυσμένων με WAS LVV. Οι μελέτες αυτές κατέδειξαν φυσιολογική εμφύτευση, διαφοροποίηση και σπορά λεμφοειδών ιστών χωρίς ανεπιθύμητες κλινικές ενδείξεις, θνησιμότητα και χωρίς παθολογικές αλλαγές σχετικές με την ενσωμάτωση του WAS LVV. Σε κανένα από τα δύο μοντέλα δεν παρατηρήθηκαν τοξικότητες ή αυξήσεις της ογκογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διμεθυλοσουλφοξείδιο
Χλωριούχο νάτριο
Διάλυμα ανθρώπινης λευκωματίνης

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

6 μήνες.

Μετά την απόψυξη, 2 ώρες κατ' ανώτατο όριο σε θερμοκρασία δωματίου (20°C - 25°C). Για τα προϊόντα που παρασκευάζονται με 2×10^6 κύτταρα/mL, ο μέγιστος χρόνος σε θερμοκρασία δωματίου πρέπει να είναι 45 λεπτά.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Οι σάκκοι έγχυσης Waskyra πρέπει να αποθηκεύονται στη φάση ατμών υγρού αζώτου (< -130 °C) και να παραμένουν κατεψυγμένοι έως ότου ο ασθενής είναι έτοιμος για τη θεραπεία, προκειμένου να διασφαλιστεί η χορήγηση βιώσιμων κυττάρων στον ασθενή.

Φυλάσσετε τους σάκκους έγχυσης στις μεταλλικές θήκες. Μην αποσφραγίζετε τον σάκκο περιτύλιξης πριν από την απόψυξη. Μην καταψύχετε εκ νέου μετά την απόψυξη.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την απόψυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σάκκος(οι) έγχυσης αιθυλενίου-οξικού βινυλίου (EVA) χωρητικότητας 50 mL με δύο διαθέσιμες εξόδους με ακίδα, συσκευασμένος(οι) σε σάκκο περιτύλιξης από EVA και τοποθετημένος(οι) στο εσωτερικό μεταλλικής θήκης.

Το Waskyra αποστέλλεται από τη μονάδα παρασκευής στις εγκαταστάσεις αποθήκευσης του κέντρου θεραπείας μέσα σε κρυογονικό περιέκτη που μπορεί να περιέχει περισσότερες μεταλλικές θήκες προοριζόμενες για τον ίδιο ασθενή.

Κάθε μεταλλική θήκη περιέχει έναν σάκκο έγχυσης Waskyra.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το Waskyra πρέπει να μεταφέρεται εντός της εγκατάστασης σε κλειστούς, αδιαρρηκτούς, στεγανούς περιέκτες.

- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένα ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Waskyra πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια, προστατευτικό ρουχισμό και μέσα προστασίας ματιών) για την αποφυγή της πιθανότητας μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων.
- Το Waskyra πρέπει να διατηρείται διαρκώς σε θερμοκρασία $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, έως ότου το περιεχόμενο του σάκκου αποψυχθεί προς έγχυση.

Καθορισμός της δόσης προς χορήγηση

- Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στον όγκο έγχυσης σε συνάρτηση με την ηλικία και το βάρος του ασθενούς. Όταν η προς έγχυση δόση Waskyra περιέχεται σε περισσότερους από έναν σάκκους, πρέπει να διασφαλίζεται πριν από την έγχυση ότι ο όγκος του φαρμακευτικού προϊόντος προς έγχυση είναι συμβατός με το συνιστώμενο όριο του DMSO, δηλαδή ο συνολικός όγκος του χορηγούμενου DMSO πρέπει να παραμένει $< 1\%$ του εκτιμώμενου όγκου πλάσματος του ασθενούς. Συνεπώς, ο μέγιστος όγκος του Waskyra που θα χορηγηθεί πρέπει να παραμένει $< 20\%$ του εκτιμώμενου όγκου πλάσματος του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.4).

Προετοιμασία για έγχυση

- Σε έναν ασθενή μπορούν να αντιστοιχούν περισσότεροι από έναν σάκκοι έγχυσης. Κάθε σάκκος έγχυσης παρέχεται μέσα σε σάκκο περιτύλιξης και εντός μεταλλικής θήκης.
- Ο(Οι) σάκκος(-οι) έγχυσης μαζί με τον σάκκο περιτύλιξης πρέπει να διατηρούνται εντός της(των) μεταλλικής(-ών) θήκης (-ών) στη φάση ατμών υγρού αζώτου σε θερμοκρασία $< -130^{\circ}\text{C}$ έως ότου είναι έτοιμος(-οι) για απόψυξη και έγχυση.
- Ελέγξτε όλους τους σάκκους έγχυσης και βεβαιωθείτε, για κάθε σάκκο ξεχωριστά ότι δεν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης.

Έλεγχος πριν από την απόψυξη

- Μην αφαιρείτε τη μεταλλική θήκη από τον κρυογονικό περιέκτη και μην αποψύχετε το Waskyra έως ότου ο ασθενής είναι έτοιμος για την έγχυση. Οι χρόνοι απόψυξης του(των) σάκκου(-ων) έγχυσης που περιέχει(-ουν) Waskyra και της έγχυσης πρέπει να είναι συντονισμένοι. Επιβεβαιώστε εκ των προτέρων την ώρα έγχυσης και προσαρμόστε την ώρα έναρξης της απόψυξης έτσι ώστε η θεραπεία να είναι διαθέσιμη προς έγχυση μόλις ο ασθενής είναι έτοιμος.
- Ανοίξτε τη μεταλλική θήκη και βεβαιωθείτε για την ακεραιότητα του σάκκου περιτύλιξης και του σάκκου έγχυσης πριν από την απόψυξη. Εάν παραβιαστεί η ακεραιότητα του σάκκου έγχυσης, ακολουθήστε αμέσως τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό των αποβλήτων υλικού ανθρώπινης προέλευσης και επικοινωνήστε με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.
- Πριν από την απόψυξη του Waskyra, πρέπει να επαληθεύεται ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στις μοναδικές πληροφορίες για τον ασθενή που αναφέρονται στις ετικέτες της συσκευασίας και στο Φύλλο πληροφοριών παρτίδας (LIS). Το Waskyra προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση. Μην αποψύχετε και μην εγχύετε το Waskyra εάν οι πληροφορίες που αναγράφονται στην ετικέτα του σάκκου έγχυσης δεν αντιστοιχούν στον ασθενή για τον οποίο προορίζεται το προϊόν. Ο συνολικός αριθμός των σάκκων έγχυσης προς χορήγηση πρέπει επίσης να επιβεβαιώνεται με τις ειδικές για τον ασθενή πληροφορίες του Φύλλου πληροφοριών παρτίδας (LIS).

Απόψυξη

- Αφού αφαιρέσετε προσεκτικά τον σάκκο έγχυσης από τη μεταλλική θήκη, αποψύξτε τον μέσα στον σφραγισμένο σάκκο περιτύλιξης σε θερμοκρασία 37°C εντός συσκευής ελεγχόμενης απόψυξης, έως ότου δεν υπάρχει πλέον ορατός πάγος μέσα στον σάκκο έγχυσης.
- Μόλις ολοκληρωθεί η απόψυξη, ο σάκκος πρέπει να αφαιρεθεί αμέσως από τη συσκευή απόψυξης. Για τη διατήρηση της βιωσιμότητας του προϊόντος, μόλις ολοκληρωθεί η απόψυξη, συνιστάται η άμεση χορήγηση του Waskyra. Η χορήγηση πρέπει να ολοκληρώνεται εντός 2 ωρών από την απόψυξη.
- Ο σάκκος περιτύλιξης πρέπει να ανοίγεται προσεκτικά για να αφαιρεθεί ο σάκκος έγχυσης, ο οποίος πρέπει να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C – 25 °C) μέχρι την έγχυση. Τρίψτε απαλά τον σάκκο έγχυσης για να επαναιωρούνται τα κύτταρα. Το περιεχόμενο του σάκκου έγχυσης πρέπει να ελέγχεται για τυχόν εναπομείναντα ορατά κυτταρικά αδρανή. Οι μικρές πλάκες κυτταρικού υλικού πρέπει να διασκορπίζονται με ήπια χειροκίνητη ανάμειξη. Μην ανακινείτε τον σάκκο.
- Δεν επιτρέπεται η πλύση, η φυγοκέντρηση, η δειγματοληψία ή/και η ανασύσταση του σάκκου έγχυσης σε νέο περιέκτη πριν από την έγχυση.
- Το Waskyra δεν πρέπει να ακτινοβολείται, καθώς η ακτινοβολία θα μπορούσε να οδηγήσει σε αδρανοποίηση του προϊόντος.
- Εάν προβλέπονται περισσότεροι από ένας σάκκοι έγχυσης για τη δόση θεραπείας του ασθενούς, ο επόμενος σάκκος πρέπει να αποψύχεται μόνο μετά την πλήρη έγχυση του περιεχομένου του προηγούμενου σάκκου.

Χορήγηση

- Το Waskyra πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση μέσω καθετήρα κεντρικής φλέβας, σύμφωνα με τις συνήθεις διαδικασίες στο σημείο χορήγησης για τα προϊόντα κυτταρικής θεραπείας.
- Το συνιστώμενο σύνολο χορήγησης αποτελείται από ένα σύνολο μετάγγισης αίματος εξοπλισμένο με φίλτρο των 200 μm.
- Κάθε σάκκος εγχύεται μέσω βαρύτητας εντός 2 ωρών μετά την απόψυξη, συμπεριλαμβανομένων τυχόν διακοπών κατά την έγχυση, προκειμένου να διασφαλίζεται η μέγιστη βιωσιμότητα του προϊόντος.
- Ο μέγιστος ρυθμός έγχυσης είναι 5 mL/kg/h και το περιεχόμενο κάθε σάκκου πρέπει να εγχέεται εντός περίπου 30 λεπτών.
- Όταν απαιτούνται περισσότεροι από ένας σάκκοι Waskyra, ένας σάκκος φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αποψύχεται κάθε φορά.
- Οι ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως εκτεθεί σε DMSO πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Τα ζωτικά σημεία (αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός και κορεσμός οξυγόνου) και η εμφάνιση τυχόν συμπτωμάτων πρέπει να παρακολουθούνται για έως και 3 ώρες μετά την έγχυση.
- Στο τέλος της έγχυσης, ξεπλύνετε κάθε ίχνος του Waskyra που έχει παραμείνει στο εσωτερικό του σάκκου έγχυσης και στη συνδεόμενη σωλήνωση χρησιμοποιώντας ενέσιμο διάλυμα νατρίου χλωριούχου 9 mg/mL (0,9%) για να διασφαλίζεται ότι εγχέεται όσο το δυνατόν μεγαλύτερος αριθμός κυττάρων στον ασθενή. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στον όγκο έγχυσης σε συνάρτηση με την ηλικία και το βάρος του ασθενούς.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

- Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν και όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Waskyra (στερεά και υγρά απόβλητα) πρέπει να διακινούνται και να απορρίπτονται ως δυνητικά μολυσματικά απόβλητα σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

Τυχαία έκθεση

- Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά τα οποία ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το Waskyga πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Ιταλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1996/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικής δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSUR για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Waskygra σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με την εθνική αρμόδια αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού για τους γονείς/φροντιστές και τους επαγγελματίες υγείας, τα στοιχεία σχετικά με την περιορισμένη συνταγογράφηση και το έντυπο ελεγχόμενης πρόσβασης/συγκατάθεσης για το προϊόν, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των τρόπων διανομής και τυχόν άλλων πτυχών του προγράμματος.

Τα εργαλεία παροχής εκπαιδευτικών συμβουλών/συμβουλών ασφάλειας για τους επαγγελματίες υγείας πρέπει να υπογραμμίζουν τους σημαντικούς κινδύνους του Waskygra με οδηγίες σχετικά με τον τρόπο ελαχιστοποίησης των κινδύνων, συμπεριλαμβανομένου του δυνητικού κινδύνου λευχαιμίας/λεμφώματος ή κακοηθειών συμπαγών οργάνων και της ανάγκης παρακολούθησης των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία για σημεία και συμπτώματα ογκογόνου μετασχηματισμού, λευχαιμίας ή λεμφώματος ή κακοηθειών συμπαγών οργάνων, καθώς και των πιθανών κινδύνων απόρριψης της εμφύτευσης, και να τους ενημερώνουν για τη σημασία της παρακολούθησης και της μακροπρόθεσμης παρακολούθησης,

Σε ό,τι αφορά τους γονείς/φροντιστές, το εκπαιδευτικό υλικό υποδεικνύει τις ενέργειες που πρέπει να αναληφθούν, το πότε και το πώς πρέπει να επικοινωνούν με τον εξειδικευμένο γιατρό τους σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών, τυχόν συμπτωμάτων ή ανησυχιών, τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου και τη σημασία της τακτικής και μακροπρόθεσμης παρακολούθησης.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι, σε κάθε κράτος μέλος στο οποίο διατίθεται στην αγορά το Waskygra, εφαρμόζεται σύστημα που αποσκοπεί στον έλεγχο της διανομής του πέρα από το επίπεδο ελέγχου που διασφαλίζεται από τα συνήθη μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Πριν από τη συνταγογράφηση, την παρασκευή, τη διανομή και τη χρήση του προϊόντος πρέπει να πληρούνται οι ακόλουθες απαιτήσεις:

- Το Waskygra θα είναι διαθέσιμο μόνο μέσω κέντρων θεραπείας που ορίζονται από τον ΚΑΚ για τη διασφάλιση της ιχνηλασιμότητας των κυττάρων του ασθενούς και του παρασκευαζόμενου φαρμακευτικού προϊόντος μεταξύ του νοσοκομείου και της μονάδας παρασκευής.
- Το Waskygra θα χορηγείται σε εξειδικευμένο κέντρο μεταμοσχεύσεων και από ιατρούς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία και αντιμετώπιση ασθενών με σύνδρομο Wiskott-Aldrich και στη χρήση προϊόντων αυτόλογης γονιδιακής θεραπείας CD34+ ex vivo.
- Πριν από την έναρξη της θεραπείας απαιτείται η συμπλήρωση του εντύπου συγκατάθεσης προϊόντος.
- Η επιλογή των κέντρων θεραπείας θα πραγματοποιείται σε συνεργασία με τις εθνικές υγειονομικές αρχές, ανάλογα με την περίπτωση.
- Οι επαγγελματίες υγείας θα λάβουν κατάρτιση σχετικά με τα εργαλεία εκπαίδευσης/παροχής συμβουλών για την ασφάλεια των ιατρών στο πλαίσιο της διαδικασίας ορισμού του κέντρου.

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ οφείλει να ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Παραμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του Waskyra σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και άνω με σύνδρομο Wiskott-Aldrich (WAS), οι οποίοι έχουν μετάλλαξη στο γονίδιο WAS και για τους οποίους ενδείκνυται η μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων και δεν είναι διαθέσιμος κατάλληλος συγγενής δότης αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων με αντιγόνα ανθρώπινου λευκοκυττάρου, ο ΚΑΚ διενεργεί και υποβάλλει τα αποτελέσματα παραμβατικής μετεγκριτικής μελέτης, σύμφωνα με συμφωνημένο πρωτόκολλο.	Τελική έκθεση κλινικής μελέτης: 31 Δεκεμβρίου 2046

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΜΕΤΑΛΛΙΚΗ ΘΗΚΗ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Waskyra 2-10 × 10⁶ κύτταρα/mL διασπορά προς έγχυση
etuvetidigene autotemcel (CD34⁺ κύτταρα)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα.

Κάθε ειδικός για τον ασθενή σάκκος έγχυσης περιέχει etuvetidigene autotemcel σε συγκέντρωση εξαρτώμενη από την παρτίδα πληθυσμού αυτόλογων κυττάρων CD34⁺ που περιέχει αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα και προγονικά κύτταρα (HSPC) διαμολυσμένα *ex vivo* με τη χρήση λεντιικού φορέα που κωδικοποιεί το ανθρώπινο γονίδιο του συνδρόμου Wiskott-Aldrich (WAS).

Κάθε σάκκος έγχυσης των 10-20 mL περιέχει 2-10 × 10⁶ κύτταρα/mL

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης διμεθυλοσουλφοξείδιο, διάλυμα ανθρώπινης λευκοματίνης και χλωριούχο νάτριο.
Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διασπορά προς έγχυση

Ένας σάκκος έγχυσης των 10-20 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για ενδοφλέβια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Διάρκεια ζωής μετά την απόψυξη: 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C-25 °C)

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Το προϊόν φυλάσσεται και μεταφέρεται κατεψυγμένο (<-130 °C). Φυλάσσετε τον σάκκο έγχυσης στο εσωτερικό της μεταλλικής θήκης μέχρι την απόψυξη και τη χορήγηση. Μην ανοίγετε τον σάκκο περιτύλιξης πριν από την ολοκλήρωση της απόψυξης. Μην καταψύχετε εκ νέου το προϊόν που έχει αποψυχθεί.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Το αχρησιμοποίητο φάρμακο ή τα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σε συμμόρφωση με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό αποβλήτων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Ιταλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1996/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DIN:
Αναγνωριστικός κωδικός COI:
SEC:
Παρτίδα:
Αναγνωριστικός κωδικός σάκου:

Βλ. Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας για τον αριθμό σάκκων έγχυσης και CD34⁺ κυττάρων ανά σάκκο για τον συγκεκριμένο ασθενή.

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΣΑΚΚΟΣ ΠΕΡΙΤΥΛΙΞΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Waskyra 2-10 × 10⁶ κύτταρα/mL διασπορά προς έγχυση
etuvetidigene autotemcel (CD34⁺ κύτταρα)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα.

Κάθε ειδικός για τον ασθενή σάκκος έγχυσης περιέχει etuvetidigene autotemcel σε συγκέντρωση εξαρτώμενη από την παρτίδα πληθυσμού αυτόλογων κυττάρων CD34⁺ που περιέχει αιμοποιητικά αρχέγονα και προγονικά κύτταρα (HSPC) διαμολυσμένα *ex vivo* με τη χρήση λεντικού φορέα που κωδικοποιεί το ανθρώπινο γονίδιο του συνδρόμου Wiskott-Aldrich (WAS).

Κάθε σάκκος έγχυσης των 10-20 mL περιέχει 2-10 × 10⁶ κύτταρα/mL

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης διμεθυλοσουλφοξείδιο, διάλυμα ανθρώπινης λευκωματίνης και χλωριούχο νάτριο.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διασπορά προς έγχυση

Ένας σάκκος έγχυσης των 10-20 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για ενδοφλέβια χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

Διάρκεια ζωής μετά την απόψυξη: 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C – 25 °C)

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Το προϊόν φυλάσσεται και μεταφέρεται κατεψυγμένο (<-130 °C). Φυλάσσετε τον σάκκο έγχυσης στο εσωτερικό της μεταλλικής θήκης μέχρι την απόψυξη και τη χορήγηση. Μην ανοίγετε τον σάκκο περιτύλιξης πριν από την ολοκλήρωση της απόψυξης. Μην καταψύχετε εκ νέου το προϊόν που έχει αποψυχθεί.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Το αχρησιμοποίητο φάρμακο ή τα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σε συμμόρφωση με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό αποβλήτων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Ιταλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1996/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DIN:
Αναγνωριστικός κωδικός COI:
SEC:
Παρτίδα:
Αναγνωριστικός κωδικός σάκου:

Βλ. Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας για τον αριθμό σάκων έγχυσης και CD34⁺ κυττάρων ανά σάκκο για τον συγκεκριμένο ασθενή.

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΣΑΚΚΟΣ ΕΓΧΥΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Waskyra 2-10 × 10⁶ κύτταρα/mL διασπορά προς έγχυση
etuvetidigene autotemcel (CD34⁺ κύτταρα)
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

Διάρκεια ζωής μετά την απόψυξη: 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C – 25 °C)

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Παρτίδα:

DIN:

SEC:

Αναγνωριστικός κωδικός σάκου:

Αναγνωριστικός κωδικός COI

Βλ. Φύλλο Πληροφοριών Παρτίδας για τον αριθμό σάκων έγχυσης και CD34⁺ κυττάρων ανά σάκκο για τον συγκεκριμένο ασθενή.

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

10-20 mL κυτταρικής διασποράς ανά σάκκο.

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΦΥΛΛΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΕΣΩΚΛΕΙΕΤΑΙ ΣΕ ΚΑΘΕ ΑΠΟΣΤΟΛΗ ΠΡΟΟΡΙΖΟΜΕΝΗ ΓΙΑ ΕΝΑΝ ΑΣΘΕΝΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Waskyra 2-10 × 10⁶ κύτταρα/mL διασπορά προς έγχυση
etuvetidigene autotemcel (CD34⁺ κύτταρα)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Πληθυσμός εμπλουτισμένος με αυτόλογα CD34⁺ κύτταρα που περιέχει αιμοποιητικά αρχέγονα και προγονικά κύτταρα (HSPC) διαμολυσμένα *ex vivo* με τη χρήση λεντικού φορέα που κωδικοποιεί το ανθρώπινο γονίδιο του συνδρόμου Wiskott-Aldrich (WAS).

3. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ, ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ(ΤΙΣ) ΥΠΟΒΛΗΘΕΙΣΑ(-ΕΣ) ΠΑΡΤΙΔΑ(-ΕΣ)

Στην αποστολή συμπεριλαμβάνονται οι ακόλουθες παρτίδες:

Αριθμός παρτίδας	Αναγνωριστικός κωδικός σάκκου	Όγκος διασποράς προς έγχυση (mL)	Περιεκτικότητα (x10 ⁶ κύτταρα/mL)	Σύνολο CD34 ⁺ κυττάρων (x10 ⁶)	Ημερομηνία λήξης (HH-MM-XXXX)

Συνολικός αριθμός σάκκων:

Συνολικός αριθμός CD34⁺ κυττάρων (x10⁶):

Η χορηγούμενη δόση (υπολογισμένη βάσει του βάρους του ασθενούς κατά τη χρονική στιγμή της συλλογής κυττάρων) είναι:

× 10⁶ CD34⁺ κύτταρα/kg

Η ελάχιστη συνιστώμενη δόση του Waskyra προς χορήγηση είναι 7 × 10⁶ CD34⁺ κύτταρα/kg. Σε κλινικές δοκιμές έχουν χορηγηθεί δόσεις έως και 31 × 10⁶ CD34⁺ κύτταρα/kg.

Η **δόση προς έγχυση** πρέπει να καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό με βάση τον συνολικό αριθμό των κυττάρων CD34⁺ που παρέχονται, το βάρος του ασθενούς κατά τον χρόνο της θεραπείας και το γεγονός ότι κάθε χρησιμοποιούμενος σάκκος πρέπει να χορηγείται στο σύνολό του.

Όταν απαιτούνται περισσότεροι από ένας σάκκοι Waskyra, πρέπει να διασφαλίζεται πριν από την έγχυση ότι ο όγκος του φαρμακευτικού προϊόντος προς έγχυση είναι συμβατός με το συνιστώμενο

όριο για το DMSO, δηλαδή ο συνολικός όγκος του χορηγούμενου DMSO πρέπει να παραμένει < 1 % του εκτιμώμενου όγκου πλάσματος του ασθενούς.

Ως εκ τούτου, ο μέγιστος όγκος του Waskyra προς χορήγηση πρέπει να παραμένει < 20% του εκτιμώμενου όγκου πλάσματος του ασθενούς.

4. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

5. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

Φυλάσσετε αυτό το έγγραφο και να το έχετε διαθέσιμο κατά την προετοιμασία για τη χορήγηση του Waskyra

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

6. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΦΥΛΑΞΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Το προϊόν φυλάσσεται και μεταφέρεται κατεψυγμένο (<-130 °C). Φυλάσσετε τον σάκκο έγχυσης στο εσωτερικό της μεταλλικής θήκης μέχρι την απόψυξη και τη χορήγηση. Μην ανοίγετε τον σάκκο περιτύλιξης πριν από την ολοκλήρωση της απόψυξης. Μην καταψύχετε εκ νέου το προϊόν που έχει αποψυχθεί.

Διάρκεια ζωής: 6 μήνες σε θερμοκρασία < - 130 °C. Διάρκεια ζωής μετά την απόψυξη: 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (20°C – 25°C)

7. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Οι πληροφορίες παρουσιάζονται στον πίνακα της παραγράφου 3 ανωτέρω.

8. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Το αχρησιμοποίητο φάρμακο ή τα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σε συμμόρφωση με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό αποβλήτων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

9. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Αναγνωριστικός κωδικός COI:

Σωματικό βάρος κατά την πρώτη συλλογή (kg):

DIN:

SEC:

10. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Ιταλία

11. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1996/001

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών: Πληροφορίες για τον ασθενή ή τον φροντιστή

Waskyra 2-10 × 10⁶ κύτταρα/mL διασπορά προς έγχυση
etuvetidigene autotemcel

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών πριν χορηγηθεί σε εσάς (ή το παιδί σας) αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.
- Ο ιατρός ή ο νοσηλευτής σας θα σας δώσει μια Κάρτα Ασθενούς η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας σχετικά με τη θεραπεία σας με το Waskyra. Διαβάστε την προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες που υπάρχουν σε αυτή.
- Να έχετε μαζί σας την Κάρτα Ασθενούς ανά πάσα στιγμή και να την επιδεικνύετε πάντα στον ιατρό ή τον νοσηλευτή όταν τον επισκέπτεστε ή εάν επισκεφθείτε το νοσοκομείο.
- Οι πληροφορίες που περιέχονται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αφορούν εσάς ή το παιδί σας, αλλά στο φύλλο οδηγιών χρήσης θα αναγράφεται μόνο «εσείς».

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Waskyra και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Waskyra
3. Πώς παρασκευάζεται και χορηγείται το Waskyra
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Waskyra
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Waskyra και ποια είναι η χρήση του

Το Waskyra είναι προϊόν γονιδιακής θεραπείας που περιέχει τη δραστική ουσία etuvetidigene autotemcel. Ένα προϊόν γονιδιακής θεραπείας δρα εισάγοντας ένα γονίδιο στον οργανισμό για τη διόρθωση ενός γενετικού ελαττώματος. Το φάρμακο αυτό παρασκευάζεται ειδικά για εσάς, από τα κύτταρα του δικού σας αίματος.

Το Waskyra χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μιας σοβαρής πάθησης που ονομάζεται σύνδρομο Wiskott-Aldrich (WAS) σε άτομα ηλικίας 6 μηνών και άνω που έχουν μετάλλαξη στο γονίδιο WAS και για τα οποία ενδείκνυται η μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (HSC) και δεν υπάρχει κατάλληλη αντιστοιχία από μέλος της οικογένειας για τη δωρεά αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων για μεταμόσχευση. Τα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα είναι ανώριμα κύτταρα που μπορούν να εξελιχθούν σε όλους τους τύπους κυττάρων αίματος, συμπεριλαμβανομένων των λευκών αιμοσφαιρίων, των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων (συστατικά που συμβάλλουν στην πήξη του αίματος).

Τα άτομα με WAS φέρουν μια μετάλλαξη (αλλαγή) στο γονίδιο που παρέχει οδηγίες για την παραγωγή της πρωτεΐνης WAS. Η πρωτεΐνη WAS βοηθά τα λευκά αιμοσφαίρια να κινούνται και να λειτουργούν σωστά για την καταπολέμηση των λοιμώξεων και βοηθά στον σωστό σχηματισμό των αιμοπεταλίων για τη διακοπή αιμορραγιών. Η μετάλλαξη στο γονίδιο οδηγεί σε ελαττωματική ή

ελλιπή πρωτεΐνη WAS. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές, όπως αιμορραγικά επεισόδια και λοιμώξεις.

Το Waskyra παρασκευάζεται με τη χρήση δικών σας αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων τα οποία τροποποιούνται σε εργαστήριο με τη χρήση ενός ιού. Ο ιός αυτός έχει τροποποιηθεί έτσι ώστε να μην μπορεί να εξαπλωθεί στον οργανισμό, αλλά μπορεί να παραδώσει ένα σωστό αντίγραφο του γονιδίου WAS στα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα. Τα τροποποιημένα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα χορηγούνται εκ νέου στον ασθενή μέσω έγχυσης (ενστάλαξη) και μπορούν να παράγουν αιμοσφαίρια που είναι ικανά να παράγουν την πρωτεΐνη WAS, η οποία αναμένεται να βελτιώσει τη νόσο.

Εάν έχετε απορίες σχετικά με τον τρόπο δράσης του Waskyra ή τους λόγους για τους οποίους συνταγογραφήθηκε αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον ιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Waskyra

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Waskyra

- σε περίπτωση αλλεργίας σε οποιοδήποτε από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικοί, ζητήστε συμβουλές από τον ιατρό σας
- εάν είχατε υποβληθεί κατά το παρελθόν σε γονιδιακή θεραπεία από αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα ή αλλογενή μεταμόσχευση HSC με ενδείξεις υπολειπόμενων κυττάρων προέλευσης του δότη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν σας χορηγηθεί το Waskyra

Ο ιατρός:

- θα ελέγξει τους πνεύμονες, την καρδιά, τους νεφρούς, το ήπαρ, τον εγκέφαλο, το δέρμα, τον θυρεοειδή σας, καθώς και ζωτικές παραμέτρους όπως η αρτηριακή πίεση. Πριν από τη θεραπεία είναι απαραίτητη μια γενική ιατρική αξιολόγηση.
- θα ψάξει για σημεία λοίμωξης. Οποιαδήποτε λοίμωξη πρέπει να αντιμετωπιστεί πριν σας χορηγηθεί το Waskyra.
- θα ελέγξει για λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C, ανθρώπινο λεμφοτρόπο ιό Τ-κυττάρων (HTLV), ιό HIV ή μυκόπλασμα. Εάν πάσχετε από ενεργό λοίμωξη από έναν από αυτούς τους μολυσματικούς παράγοντες, η θεραπεία σας με τη Waskyra μπορεί να αναβληθεί ή να διακοπεί.
- θα ελέγξει τον μυελό των οστών σας για να βεβαιωθεί ότι δεν έχετε σημεία λευχαιμίας ή μυελοδυσπλασίας (πάθηση κατά την οποία ο μυελός των οστών δεν παράγει αρκετά υγιή αιμοσφαίρια ή αιμοπετάλια). Εάν εμφανίζονται σημεία αυτών των παθήσεων, ενδέχεται να μην μπορείτε να υποβληθείτε σε θεραπεία με Waskyra.

Πριν από τη θεραπεία με Waskyra

- Πριν σας χορηγηθεί, το Waskyra υποβάλλεται σε δοκιμή για να διασφαλιστεί ότι δεν υπάρχουν μολυσματικοί μικροοργανισμοί, καθώς υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος λοίμωξης. Οι ιατροί και οι νοσηλεύτές θα παρακολουθούν για σημεία λοίμωξης καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης, όπως πυρετός, ρίγη, εφίδρωση, κόπωση, πονόλαιμος κ.λπ. και θα παρέχουν θεραπεία, εάν χρειαστεί. Συμβουλευτείτε τον ιατρό σας εάν εμφανίσετε σημεία και συμπτώματα,

Όταν σας χορηγείται το Waskyra

- Οι πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα που περιέχουν κύτταρα όπως το Waskyra πρέπει να διατηρούνται για 30 έτη στο νοσοκομείο. Οι πληροφορίες που διατηρούνται θα είναι το όνομά σας και ο αριθμός παρτίδας του Waskyra που λάβατε.

Μετά τη θεραπεία με Waskyra

- Μετά τη λήψη του Waskyra, θα παρακολουθείστε με τακτικές αιματολογικές εξετάσεις. Σε αυτές περιλαμβάνεται η μέτρηση αντισωμάτων στο αίμα, γνωστών ως *ανοσοσφαιρινών*. Εάν το επίπεδο ανοσοσφαιρινών είναι χαμηλό, μπορεί να χρειαστείτε θεραπεία υποκατάστασης ανοσοσφαιρίνης. Ο ιατρός σας θα συζητήσει το θέμα αυτό μαζί σας, εάν χρειαστεί.
- Μπορεί να σας χορηγηθούν αντιμολυσματικά (βακτηριακά, μυκητιασικά, ιικά) για την πρόληψη και τη διαχείριση των λοιμώξεων, ιδίως κατά τη διάρκεια της περιόδου ουδετεροπενίας μετά την προετοιμασία. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας πρέπει να εφαρμόζονται μέτρα ελέγχου των λοιμώξεων και διαδικασίες απομόνωσης σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα.
- Το ιικό φορτίο για τον κυτταρομεγαλοϊό, τον ιό Epstein-Barr, τον ιό του απλού ερπητοϊού και τον αδενοϊό θα προσδιορίζεται εβδομαδιαίως στο περιφερικό αίμα έως την ημέρα + 90. Εάν το αποτέλεσμα είναι επανειλημμένα αρνητικό, το διάστημα μεταξύ των δοκιμών μπορεί να παραταθεί μετά την ημέρα +90. Εάν είστε θετικός για τον κυτταρομεγαλοϊό, θα χορηγηθεί προληπτική θεραπεία με γκανσικλοβίρη, βαλγκανσικλοβίρη ή φוסκαρνέτη, σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα.
- Ενδέχεται να παρουσιάσετε σοβαρή μείωση του αριθμού των κυττάρων στο αίμα, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής μείωσης του αριθμού των ουδετερόφιλων για αρκετές εβδομάδες μετά την προετοιμασία και την έγχυση του Waskyra. Ως εκ τούτου, πρέπει να παρακολουθείστε συχνά με πλήρη αιμοληψία για τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά την έγχυση ή μέχρι να αποκατασταθεί η αιματοποιητική δραστηριότητα και να αντιμετωπιστούν οι λοιμώξεις σύμφωνα με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες και την ιατρική κρίση. Πρέπει να συμβουλευτείτε τον ιατρό σας εάν εμφανίσετε κόπωση και αδυναμία, λοιμώξεις και εύκολη δημιουργία μωλώπων και αιμορραγία. Η υποστηρικτική μετάγγιση ακτινοβολημένων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με την ιατρική κρίση και την πρακτική του ιδρύματος.
- Η απόρριψη της εμφύτευσης αποτελεί δυνητικό σημαντικό κίνδυνο μετά την έγχυση του Waskyra. Σε περίπτωση διαρκούς μείωσης του αριθμού των ουδετερόφιλων ή νωρίτερα, πρέπει να ξεκινά η χορήγηση αυξητικού παράγοντα (παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων) για τη διέγερση της αποκατάστασης του μυελού των οστών βάσει ιατρικής κρίσης. Εάν, παρά τη χρήση παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων, εξακολουθεί να παρατηρείται απόρριψη εμφύτευσης και μικρός αριθμός ουδετερόφιλων, συνιστάται η χορήγηση των μη διαμολυσμένων εφεδρικών αυτόλογων αρχέγονων κυττάρων,
- Μετά τη θεραπεία, μπορεί να σας ζητηθεί να είστε υπό παρακολούθηση για έως και 15 έτη, για να κατανοηθούν καλύτερα οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις του Waskyra.
- Εάν χρειάζεστε μετάγγιση αίματος πριν και μετά τη λήψη του Waskyra, τα προϊόντα αίματος που σας χορηγούνται πρέπει να ακτινοβολούνται. Αυτό σημαίνει ότι τα λευκά αιμοσφαίρια, που ονομάζονται λεμφοκύτταρα, μειώνονται προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αντίδρασης στη μετάγγιση. Ο ιατρός σας θα σας παρακολουθεί για κάθε αντίδραση μετάγγισης αίματος.
- Η εισαγωγή ενός νέου γονιδίου στα αρχέγονα κύτταρα θα μπορούσε να συμβάλει στον κίνδυνο καρκίνων του αίματος, όπως λευχαιμία (καρκίνος των λευκών αιμοσφαιρίων) και λέμφωμα (καρκίνος των λεμφοκυττάρων, των λευκών αιμοσφαιρίων που εμπλέκονται στην άμυνα του οργανισμού). Μολονότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν κάτι τέτοιο στις κλινικές

δοκιμές μέχρι στιγμής, αυτό εξακολουθεί να είναι εφικτό λόγω της φύσης του φαρμάκου. Μετά τη θεραπεία, ο ιατρός σας θα σας παρακολουθεί για τυχόν ενδείξεις λευχαιμίας ή λεμφώματος ή κακοήθειας συμπαγών οργάνων.

- Το Waskyra παρασκευάζεται με τη χρήση τμημάτων ενός ιού, τα οποία έχουν τροποποιηθεί έτσι ώστε να μην μπορούν να προκαλέσουν λοίμωξη. Αυτό μπορεί να προκαλέσει ψευδώς θετικό αποτέλεσμα της εξέτασης HIV. Ειδικότερες εξετάσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον αποκλεισμό της λοίμωξης από τον HIV, σε περίπτωση ανάγκης.
- Η δραστική ουσία που περιέχει το Waskyra μπορεί προσωρινά να απομακρύνεται μέσω του αίματος, του σπέρματος, του μητρικού γάλακτος ή των σωματικών αποβλήτων σας, μια διαδικασία που ονομάζεται απέκκριση. Ως εκ τούτου, μετά τη θεραπεία με το Waskyra, δεν θα μπορείτε να δωρίσετε αίμα, συστατικά αίματος (πλάσμα), όργανα, ιστούς ή κύτταρα.

Όταν η θεραπεία με Waskyra δεν μπορεί να ολοκληρωθεί

Η παρασκευή του Waskyra μπορεί να μην είναι επιτυχής αν η ποσότητα των αρχέγονων κυττάρων που συλλέγονται από το αίμα σας δεν είναι επαρκής ή αν υπάρχουν δυσκολίες στην παρασκευή του φαρμάκου μετά τη συλλογή των αρχέγονων κυττάρων. Σε αυτή την περίπτωση, μπορεί να σας ζητηθεί να επαναλάβετε τη συλλογή αρχέγονων κυττάρων, εάν είναι εφικτό, ή να σας προσφερθεί άλλη θεραπεία.

Πριν από τη λήψη του Waskyra, χορηγείται φάρμακο προετοιμασίας για την αφαίρεση κυττάρων από τον μυελό των οστών, δημιουργώντας χώρο ώστε τα γονιδιακά τροποποιημένα αρχέγονα κύτταρα να εμφυτευθούν στον μυελό των οστών.

Εάν το Waskyra δεν μπορεί να χορηγηθεί αφού έχετε λάβει το φάρμακο προετοιμασίας ή εάν τα τροποποιημένα αρχέγονα κύτταρα δεν εγκατασταθούν στον οργανισμό σας, ο ιατρός μπορεί να σας χορηγήσει έγχυση κυττάρων διάσωσης από το εφεδρικό δείγμα που είχε συλλεχθεί προηγουμένως (βλ. επίσης παράγραφο 3, «Πώς χορηγείται το Waskyra»). Τα κύτταρα διάσωσης δεν φέρουν το λειτουργικό γονίδιο *WAS* που προστίθεται σε αυτά και δεν παράγουν την πρωτεΐνη WAS. Για περισσότερες πληροφορίες επικοινωνήστε με τον ιατρό σας.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Waskyra σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 μηνών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα και το Waskyra δεν μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 μηνών.

Άλλα φάρμακα και Waskyra

Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή.

- Δεν πρέπει να λαμβάνετε φάρμακα για τη λοίμωξη από τον ιό HIV τουλάχιστον έναν μήνα πριν σας χορηγηθούν τα φάρμακα κινητοποίησης ή πριν τη λήψη των δειγμάτων αίματος και για τουλάχιστον 7 ημέρες μετά την έγχυση του Waskyra, καθώς αυτά τα φάρμακα θα μπορούσαν να επηρεάσουν την παραγωγή και την έγκαιρη λειτουργία του Waskyra.
- Δεν πρέπει να σας χορηγηθούν εμβόλια που ονομάζονται **ζώντα εμβόλια** για 6 εβδομάδες πριν σας χορηγηθεί το φάρμακο προετοιμασίας, για την προετοιμασία της θεραπείας με Waskyra, ούτε μετά τη θεραπεία μέχρι το ανοσοποιητικό σας σύστημα (το σύστημα άμυνας του οργανισμού) να ανακάμψει.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Waskyra δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Κύηση και γαλουχία

Η θεραπεία αυτή δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω των πιθανών επιδράσεων του φαρμάκου προετοιμασίας. Οι επιδράσεις του Waskyra σε έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές. Μιλήστε με τον ιατρό σας σχετικά με την εγκυμοσύνη μετά τη λήψη Waskyra.

Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος μετά από θεραπεία με Waskyra, επικοινωνήστε αμέσως με τον ιατρό σας.

Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, θα σας χορηγηθεί τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη των φαρμάκων κινητοποίησης και προετοιμασίας για να βεβαιωθείτε ότι δεν είστε έγκυος.

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος ή άνδρας ικανός να τεκνοποιήσει, πρέπει να χρησιμοποιήσετε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης (έλεγχος γέννησης) από την έναρξη της θεραπείας κινητοποίησης και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη λήψη του Waskyra. Μιλήστε με τον ιατρό σας σχετικά με τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης.

Θηλασμός

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας λόγω των πιθανών επιδράσεων του φαρμάκου προετοιμασίας. Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά του Waskyra μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα.

Ο ιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας το όφελος του θηλασμού για το βρέφος σας σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους της θεραπείας.

Γονιμότητα σε άνδρες και γυναίκες

Μετά τη λήψη του φαρμάκου προετοιμασίας ενδέχεται να μην είναι δυνατόν να μείνετε έγκυος ή να τεκνοποιήσετε. Πρέπει να συζητήσετε τις επιλογές σας με τον ιατρό σας πριν από τη θεραπεία. Στις επιλογές αυτές μπορεί να περιλαμβάνεται η φύλαξη αναπαραγωγικού υλικού (για παράδειγμα, αυγών, σπέρματος) για χρήση σε μεταγενέστερο χρόνο.

Το Waskyra περιέχει νάτριο και διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO)

Το φάρμακο αυτό περιέχει 35-560 mg νατρίου (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) σε κάθε δόση. Αυτό ισοδυναμεί με 2% έως 28% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα. Το συνιστώμενο μέγιστο επίπεδο πρόσληψης των 2 g/ημέρα νατρίου σε ενήλικες πρέπει να προσαρμόζεται προς τα κάτω, με βάση τις ενεργειακές απαιτήσεις των παιδιών σε σχέση με τις ενεργειακές απαιτήσεις των ενηλίκων.

Το φάρμακο αυτό περιέχει 55 mg/mL DMSO (ουσία που χρησιμοποιείται για τη διατήρηση κατεψυγμένων κυττάρων), η οποία μπορεί να προκαλέσει αιφνίδιες, σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις. Ο ιατρός ή ο νοσηλευτής πρέπει να σας παρακολουθεί στενά για τυχόν αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της έγχυσης και κάθε ώρα, για 3 ώρες μετά την έγχυση.

3. Πώς παρασκευάζεται και χορηγείται το Waskyra

Δεδομένου ότι το Waskyra παρασκευάζεται από τα δικά σας αιματοποιητικά αρχέγονα κύτταρα, το αίμα σας θα συλλεχθεί για την παρασκευή του φαρμάκου περίπου 2 έως 3 μήνες πριν από τη θεραπεία. Τα αρχέγονα κύτταρα μπορούν να συλλεχθούν από το αίμα σας το οποίο προέρχεται από φλέβα. Για περισσότερες λεπτομέρειες, ρωτήστε τον ιατρό σας.

Όταν συλλέγονται αρχέγονα κύτταρα από το αίμα:

- Πριν σας χορηγηθεί το Waskyra θα σας χορηγηθούν δύο τύποι φαρμάκων:
 - **φάρμακο κινητοποίησης**, για τη μετακίνηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων από τον μυελό των οστών στη ροή του αίματος
 - **φάρμακα προετοιμασίας** για τη δημιουργία χώρου στον μυελό των οστών για τα νέα αρχέγονα κύτταρα που θα σας χορηγηθούν

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στα φύλλα οδηγιών χρήσης των εν λόγω φαρμάκων

(Βλ. παράγραφο 3 «Πώς παρασκευάστηκε και χορηγήθηκε το Waskyra» και παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες» για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα εν λόγω φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών).

- Η συλλογή των αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων πραγματοποιείται από καθετήρα κεντρικής φλέβας που τοποθετείται προσωρινά. Ένας καθετήρας κεντρικής φλέβας είναι ένας λεπτός, εύκαμπτος σωλήνας που εισάγεται από ιατρό σε μεγάλη φλέβα για πρόσβαση στο αίμα σας. Ένας άλλος καθετήρας θα τοποθετηθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας προετοιμασίας, ώστε να καταστεί δυνατή η έγχυση του Waskyra και άλλων φαρμάκων και η συλλογή αίματος για εξέταση. Όταν εισάγεται καθετήρας, ενδέχεται να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως λοιμώξεις και αιμορραγία, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους. Ο ιατρός και οι νοσηλεύτές θα παρακολουθούν τυχόν επιπλοκές.
- Πρώτα θα σας χορηγηθεί το λεγόμενο φάρμακο «κινητοποίησης» για τη μετακίνηση των αρχέγονων κυττάρων του αίματος από τον μυελό των οστών στη ροή του αίματος (βλ. παράγραφο 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).
- Στη συνέχεια, τα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα μπορούν να συλλεχθούν με ένα μηχάνημα που διαχωρίζει τα συστατικά του αίματος (*μηχάνημα αφαίρεσης*). Ενδέχεται να χρειαστούν περισσότερες από 1 ημέρες για τη συλλογή αρκετών αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων για την παρασκευή του Waskyra.

Τα αρχέγονα κύτταρα που συλλέγονται από το αίμα χωρίζονται σε:

- Στο **εφεδρικό δείγμα**, το οποίο θα καταψυχθεί και θα αποθηκευτεί, θα χορηγηθεί ως αρχέγονα κύτταρα διάσωσης, εάν το Waskyra δεν μπορεί να χορηγηθεί ή δεν είναι αποτελεσματικό (βλ. «Όταν η θεραπεία με Waskyra δεν μπορεί να ολοκληρωθεί» στην παράγραφο 2).
- Στο **δείγμα θεραπείας**, το οποίο θα παρασχεθεί στον παρασκευαστή για την παραγωγή του Waskyra με την εισαγωγή ενός λειτουργικού αντιγράφου του γονιδίου WAS στα αρχέγονα κύτταρα του δείγματος.

Πώς σας χορηγείται το Waskyra

- Το Waskyra θα χορηγηθεί σε ειδικευμένο θεραπευτικό κέντρο και από ιατρούς εκπαιδευμένους στη χρήση αυτού του τύπου φαρμάκου.
- Το Waskyra χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση (ενστάλαξη) μέσω καθετήρα κεντρικής φλέβας. Είναι πιθανό να χορηγηθούν περισσότεροι από έναν σάκκοι φαρμάκου.
- Οι ιατροί θα ελέγξουν ότι όλοι οι σάκκοι έγχυσης Waskyra προσδιορίζονται ως παραγόμενοι από το δικό σας δείγμα.
- Το Waskyra αποτελεί εφάπαξ θεραπεία. Δεν θα σας χορηγηθεί εκ νέου.

Πότε	Τι συμβαίνει	Γιατί
Περίπου 2 μήνες πριν από την έγχυση του Waskyra	Τα φάρμακα κινητοποίησης χορηγούνται με υποδόρια ένεση που διαρκεί 4 έως 6 ημέρες.	Για τη μετακίνηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων από τον μυελό των οστών στην κυκλοφορία του αίματος
Περίπου 2 μήνες πριν από την έγχυση του Waskyra	Το κινητοποιημένο αίμα συλλέγεται σε 2 έως 3 ημέρες	Για την παραγωγή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων για την παρασκευή του Waskyra. Μέρος των αρχέγονων κυττάρων που συλλέγονται θα διατηρείται χωριστά, για να χρησιμεύσει ως κύτταρα διάσωσης, εάν χρειαστεί
Περίπου 3 εβδομάδες πριν από την έγχυση Waskyra	Ένα φάρμακο που ονομάζεται ριτουξιμάμπη χορηγείται εφάπαξ στη φλέβα μέσω του καθετήρα.	Να μειωθεί ο αριθμός τυχόν λευκών αιμοσφαιρίων που παράγουν αντισώματα που στοχεύουν στον οργανισμό σας και να βοηθηθούν τα διορθωμένα γονιδιακά κύτταρα να σταθεροποιηθούν μετά την έγχυση του Waskyra
5 ημέρες πριν από την έγχυση με Waskyra	Δύο φάρμακα προετοιμασίας (βουσουλφάνη και φλουδαράβίνη) χορηγούνται επί 2-3 ημέρες σε νοσοκομείο και ενδοφλεβίως μέσω του καθετήρα	Για την προετοιμασία του μυελού των οστών για τη θεραπεία. Τα φάρμακα αυτά καταστρέφουν τα κύτταρα του μυελού των οστών, ώστε να μπορούν να αντικατασταθούν από τα διορθωμένα γονιδιακά κύτταρα στο Waskyra
15 έως 30 λεπτά πριν από την έγχυση του Waskyra	Ενδέχεται να χορηγηθεί ένα φάρμακο που ονομάζεται αντισταμινικό	Για την πρόληψη αλλεργικής αντίδρασης στην έγχυση
Έναρξη έγχυσης Waskyra	Το Waskyra χορηγείται με ενστάλαξη (έγχυση) σε φλέβα. Η χορήγηση γίνεται σε νοσοκομείο και διαρκεί περίπου 30 λεπτά για κάθε σάκκο έγχυσης. Ο αριθμός σάκκων διαφέρει σε κάθε ασθενή.	Για την ένεση αρχέγονων κυττάρων που περιέχουν το σωστό γονίδιο WAS στη ροή του αίματος, προκειμένου να εισέλθουν τα αρχέγονα κύτταρα στον μυελό των οστών σας,
Μετά την έγχυση του Waskyra	Θα παραμείνετε στο νοσοκομείο για περίπου 4-8 εβδομάδες	Για ανάρρωση. Θα παρακολουθείτε για να ελεγχθεί εάν η θεραπεία είναι αποτελεσματική και εάν τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να θεραπευτούν έως ότου ο ιατρός βεβαιωθεί ότι είναι ασφαλές να πάρετε εξιτήριο

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών που διενεργήθηκαν με το Waskyra, δεν διαπιστώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες με το ίδιο το φαρμακευτικό προϊόν. Ωστόσο, οι διαδικασίες και τα φάρμακα που απαιτούνται για τη λήψη του φαρμάκου, σε συνδυασμό με την κατάσταση της νόσου, μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες — ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια

Αναζητήστε αμέσως επείγουσα ιατρική συμβουλή εάν παρατηρήσετε κάποιο από τα ακόλουθα (μπορεί να είναι σοβαρά):

Συνδυασμός αρκετών από τα ακόλουθα συμπτώματα: πυρετός ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), ρίγη, βήχας, δύσπνοια, γρήγορος καρδιακός παλμός, σύγχυση, έντονη αδιαθεσία. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από *Aspergillus*), σηψαιμία (συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας από *Pseudomonas*) ή εισροφητική πνευμονία - αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.

Ασυνήθιστοι μώλωπες ή αιμορραγία, ωχρο δέρμα, υπερβολική κόπωση, σύγχυση, μειωμένη ούρηση ή οίδημα των ποδιών/αστραγάλων μπορεί να αποτελούν ενδείξεις σχηματισμού θρόμβων αίματος σε μικρά αιμοφόρα αγγεία, της αποκαλούμενης «θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας» - αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια.

Ο συνδυασμός πόνου στο στομάχι/στην κοιλιακή χώρα, οιδήματος, αιφνίδιας αύξησης βάρους, κιτρινίσματος του δέρματος ή των οφθαλμών (ίκτερος) και σκουρόχρωμων ούρων υποδηλώνει σοβαρή ηπατική νόσο (φλεβοαποφρακτική ηπατική νόσος) η οποία μπορεί να εμφανιστεί μετά τη λήψη φαρμάκων προετοιμασίας - επικοινωνήστε αμέσως με έναν ιατρό.

Αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού: έμετος αίματος ή ενός υλικού που μοιάζει με κόκκους καφέ, μαύρα κόπρανα με αίμα, αίσθημα λιποθυμίας ή ζάλης - αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αλλεργικές αντιδράσεις), οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν σοκ: εξάνθημα ή κνίδωση, κνησμός, εξάψεις, οίδημα των χειλιών, του προσώπου, της γλώσσας ή του φάρυγγα, συριγμό ή δυσκολία στην αναπνοή, ζάλη ή λιποθυμία - αναζητήστε αμέσως επείγουσα ιατρική βοήθεια.

Αντίδραση μετάγγισης (κατά τη διάρκεια ή μετά από μετάγγιση): πυρετός ή ρίγη, δύσπνοια, πόνος στον θώρακα/στην πλάτη, σκουρόχρωμα ούρα - αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες (αναφέρονται ανά συχνότητα, ξεκινώντας από τις συχνότερες)

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

Στοματίτιδα (πόνος στο στόμα ή έλκη στο στόμα)

Συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στα 10 άτομα)

Γρίπη

Ουρολοιμώξεις

Ουδετεροπενία (χαμηλά λευκά αιμοσφαίρια)

Αναιμία (χαμηλά ερυθρά αιμοσφαίρια)

Κοιλιακό άλγος

Διάρροια, αιμορραγική (διάρροια με αίμα)

Έμετος

Κνίδωση

Καταπληξία

Οίδημα των χειλιών

Αφθώδεις έλκος (στοματικά έλκη)

Ερύθημα (ερυθρότητα του δέρματος)

Πυρεξία (πυρετός)

Φλεγμονή της βλεννογόνου (φλεγμονή της εσωτερικής μεμβράνης του στόματος, της μύτης/του λαιμού ή του εντέρου)

Αύξηση των ηπατικών ενζύμων (αύξηση των ηπατικών ενζύμων που παρατηρούνται στις αιματολογικές εξετάσεις)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Waskyra

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται αποκλειστικά σε ιατρούς.

Δεδομένου ότι το φάρμακο αυτό θα χορηγηθεί σε νοσοκομείο, το νοσοκομείο είναι υπεύθυνο για την ορθή αποθήκευση του φαρμάκου πριν και κατά τη διάρκεια της χρήσης του, καθώς και για την ορθή απόρριψή του.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα του εξωτερικού περιέκτη και του σάκκου έγχυσης.

Μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο αν ο σάκκος έγχυσης έχει καταστραφεί ή παρουσιάζει διαρροή.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Μην αποψύχετε το προϊόν έως ότου είναι έτοιμο για χρήση. Μετά την απόψυξη, διατηρήστε σε θερμοκρασία δωματίου ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) και χρησιμοποιήστε εντός 2 ωρών. Για τα προϊόντα που παρασκευάζονται 2×10^6 κύτταρα/mL, ο μέγιστος χρόνος σε θερμοκρασία δωματίου πρέπει να είναι 45 λεπτά. Μην καταψύχετε εκ νέου.

Ο(οι) σάκκος(-οι) έγχυσης διατηρείται(-ούνται) στη(στις) μεταλλική(-ές) θήκη(-ες) μέχρι την απόψυξη.

Μην αποσφραγίζετε τον σάκκο περιτύλιξης πριν από την απόψυξη.

Το αχρησιμοποίητο φάρμακο ή τα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Waskyra

Η δραστική ουσία είναι το etuvetidigene autotemcel και αποτελείται από τα δικά σας αρχέγονα κύτταρα που περιέχουν λειτουργικά αντίγραφα του γονιδίου WAS.

Κάθε ειδικός για τον ασθενή σάκκος έγχυσης Waskyra περιέχει $2-10 \times 10^6$ κύτταρα/mL βιώσιμου εμπλουτισμένου κυτταρικού πληθυσμού CD34+ σε εξαρτώμενη από την παρτίδα συγκέντρωση.

Τα άλλα συστατικά είναι διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO), χλωριούχο νάτριο και διάλυμα ανθρώπινης λευκοματίνης (βλ. παράγραφο 2, «*To Waskyra περιέχει νάτριο και DMSO*»).

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένα ανθρώπινα αιμοκύτταρα.

Εμφάνιση του Waskyra και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Waskyra, διασπορά προς έγχυση, είναι μια διαυγής έως ελαφρώς θολή, άχρωμη έως κίτρινη ή ροζ διασπορά κυττάρων.

Το Waskyra διατίθεται σε σάκκο(-ους) έγχυσης αιθυλενίου-οξικού βινυλίου (EVA) χωρητικότητας 50 mL, που περιέχει(-ουν) 10-20 mL διασποράς προς έγχυση. Κάθε σάκκος έγχυσης με δύο διαθέσιμες εξόδους με ακίδα συσκευάζεται σε σάκκο περιτύλιξης από EVA και τοποθετείται στο εσωτερικό μεταλλικής θήκης.

Το Waskyra αποστέλλεται από τη μονάδα παρασκευής στις εγκαταστάσεις αποθήκευσης του κέντρου θεραπείας μέσα σε κρυογονικό περιέκτη που μπορεί να περιέχει περισσότερες μεταλλικές θήκες προοριζόμενες για τον ίδιο ασθενή. Κάθε μεταλλική θήκη περιέχει έναν σάκκο έγχυσης Waskyra.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Ιταλία

Παρασκευαστής

E. AGC Biologics S.p.A.
ΣΤ. Via Meucci 3
Ζ. Openzone
Η. 200091 Bresso (MI)
Θ. Ιταλία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες νόσους και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Είναι σημαντικό να διαβάσετε ολόκληρο το περιεχόμενο αυτής της διαδικασίας πριν από τη χορήγηση του Waskyra.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το Waskyra πρέπει να μεταφέρεται εντός της εγκατάστασης σε κλειστούς, αδιάρρηκτους, στεγανούς περιέκτες.

- Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένα ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Waskyra πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν

γάντια, προστατευτικό ρουχισμό και μέσα προστασίας ματιών) για την αποφυγή της πιθανότητας μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων.

- Το Waskyra πρέπει να διατηρείται διαρκώς σε θερμοκρασία $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, έως ότου το περιεχόμενο του σάκκου αποψυχθεί προς έγχυση.
- Ο συνολικός αριθμός των σάκκων έγχυσης προς χορήγηση πρέπει επίσης να επιβεβαιώνεται με τις ειδικές για τον ασθενή πληροφορίες του Φύλλου πληροφοριών παρτίδας (LIS).

Καθορισμός της δόσης προς χορήγηση

- Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στον όγκο έγχυσης σε συνάρτηση με την ηλικία και το βάρος του ασθενούς. Όταν η προς έγχυση δόση Waskyra αντιπροσωπεύει περισσότερους από έναν σάκκους, πρέπει να διασφαλίζεται, πριν από την έγχυση, ότι ο όγκος του φαρμάκου που πρόκειται να εγχυθεί είναι συμβατός με το συνιστώμενο όριο του DMSO, δηλαδή ο συνολικός όγκος του χορηγούμενου DMSO πρέπει να παραμένει $< 1\%$ του εκτιμώμενου όγκου πλάσματος του ασθενούς. Ως εκ τούτου, ο μέγιστος όγκος του Waskyra προς χορήγηση πρέπει να παραμένει $< 20\%$ του εκτιμώμενου όγκου πλάσματος του ασθενούς.

Προετοιμασία για έγχυση

- Σε έναν ασθενή μπορούν να αντιστοιχούν περισσότεροι από έναν σάκκοι έγχυσης. Κάθε σάκκος έγχυσης παρέχεται μέσα σε σάκκο περιτύλιξης και εντός μεταλλικής θήκης.
- Ο(Οι) (-οι) σάκκος(-οι) έγχυσης με τον σάκκο περιτύλιξης πρέπει να διατηρούνται εντός της(των) μεταλλικής(-ών) θήκη(-ών) στη φάση ατμών υγρού αζώτου σε θερμοκρασία $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ έως ότου είναι έτοιμος(-οι) για απόψυξη και έγχυση.
- Ελέγξτε όλους τους σάκκους έγχυσης και βεβαιωθείτε, για κάθε σάκκο ξεχωριστά, με τη βοήθεια του Φύλλου Πληροφοριών Παρτίδας, ότι δεν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης.

Έλεγχος πριν από την απόψυξη

- Μην αφαιρείτε τη μεταλλική θήκη από τον κρυογονικό περιέκτη και μην αποψύχετε το Waskyra έως ότου ο ασθενής είναι έτοιμος για την έγχυση. Οι χρόνοι απόψυξης του(των) σάκκου(-ων) έγχυσης που περιέχει(-ουν) Waskyra και της έγχυσης πρέπει να είναι συντονισμένοι. Επιβεβαιώστε εκ των προτέρων την ώρα έγχυσης και προσαρμόστε την ώρα έναρξης της απόψυξης έτσι ώστε το Waskyra να είναι διαθέσιμο προς έγχυση μόλις ο αποδέκτης είναι έτοιμος.
- Ανοίξτε τη μεταλλική θήκη και βεβαιωθείτε για την ακεραιότητα του σάκκου περιτύλιξης και του σάκκου έγχυσης πριν από την απόψυξη. Εάν παραβιαστεί η ακεραιότητα του σάκκου έγχυσης, ακολουθήστε τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό των αποβλήτων υλικού ανθρώπινης προέλευσης και επικοινωνήστε αμέσως με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.
- Πριν από την απόψυξη του Waskyra, πρέπει να επαληθεύεται ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στις μοναδικές πληροφορίες για τον ασθενή που αναφέρονται στις ετικέτες της συσκευασίας. Το Waskyra προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση. Μην αποψύχετε και μην εγχύετε το Waskyra εάν οι πληροφορίες που αναγράφονται στην ετικέτα του σάκκου έγχυσης δεν αντιστοιχούν στον ασθενή για τον οποίο προορίζεται το προϊόν.

Απόψυξη

Αφού αφαιρέσετε προσεκτικά τον σάκκο έγχυσης από τη μεταλλική θήκη, αποψύξτε τον μέσα στον σφραγισμένο σάκκο περιτύλιξης σε θερμοκρασία 37°C εντός συσκευής ελεγχόμενης απόψυξης, έως ότου δεν υπάρχει πλέον ορατός πάγος μέσα στον σάκκο έγχυσης.

- Μόλις ολοκληρωθεί η απόψυξη, ο σάκκος πρέπει να αφαιρείται αμέσως από τη συσκευή απόψυξης. Για τη διατήρηση της βιωσιμότητας του προϊόντος, μόλις ολοκληρωθεί η απόψυξη, συνιστάται η άμεση χορήγηση του Waskyra.
- Ο σάκκος περιτύλιξης πρέπει να ανοίγεται προσεκτικά για να αφαιρεθεί ο σάκκος έγχυσης, ο οποίος πρέπει να διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C – 25 °C) μέχρι την έγχυση.
- Τρίψτε απαλά τον σάκκο έγχυσης για να επαναιωρούνται τα κύτταρα. Το περιεχόμενο του σάκκου έγχυσης πρέπει να ελέγχεται για τυχόν εναπομείναντα ορατά κυτταρικά αδρανή. Οι μικρές πλάκες κυτταρικού υλικού πρέπει να διασκορπίζονται με ήπια χειροκίνητη ανάμειξη. Μην ανακινείτε τον σάκκο.
- Δεν επιτρέπεται η πλύση, η φυγοκέντρωση, η δειγματοληψία ή/και η ανασύσταση του σάκκου έγχυσης σε νέο περιέκτη πριν από την έγχυση.
- Το Waskyra δεν πρέπει να ακτινοβολείται, καθώς η ακτινοβολία θα μπορούσε να οδηγήσει σε αδρανοποίηση του προϊόντος.
- Εάν προβλέπονται περισσότεροι από ένας σάκκοι έγχυσης για τη δόση θεραπείας του ασθενούς, ο επόμενος σάκκος πρέπει να αποψύχεται μόνο μετά την πλήρη έγχυση του περιεχομένου του προηγούμενου σάκκου.

Χορήγηση

- Το Waskyra πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μέσω καθετήρα κεντρικής φλέβας, σύμφωνα με τις τυποποιημένες διαδικασίες του ειδικευμένου κέντρου θεραπείας για τα προϊόντα κυτταρικής θεραπείας.
- Το συνιστώμενο σύνολο χορήγησης αποτελείται από ένα σύνολο μετάγγισης αίματος εξοπλισμένο με φίλτρο των 200 μm.
- Κάθε σάκκος εγχέεται μέσω βαρύτητας εντός 2 ωρών μετά την απόψυξη, συμπεριλαμβανομένων τυχόν διακοπών κατά την έγχυση, προκειμένου να διασφαλίζεται η μέγιστη βιωσιμότητα του προϊόντος.
- Ο μέγιστος ρυθμός έγχυσης είναι 5 mL/kg/h και το περιεχόμενο κάθε σάκκου πρέπει να εγχέεται εντός περίπου 30 λεπτών.
- Όταν απαιτούνται περισσότεροι από ένας σάκκοι του Waskyra, μόνο ένας σάκκος φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αποψύχεται κάθε φορά.
- Οι ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως εκτεθεί σε DMSO πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Τα ζωτικά σημεία (αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός και κορεσμός οξυγόνου) και η εμφάνιση τυχόν συμπτωμάτων πρέπει να παρακολουθούνται για έως και 3 ώρες μετά την έγχυση.
- Στο τέλος της έγχυσης, ξεπλύνετε κάθε ίχνος του Waskyra που έχει παραμείνει στο εσωτερικό του σάκκου έγχυσης και στη συνδεδεμένη σωλήνωση χρησιμοποιώντας ενέσιμο διάλυμα νατρίου χλωριούχου 9 mg/mL (0,9%) για να διασφαλίζεται ότι εγχέεται όσο το δυνατόν μεγαλύτερος αριθμός κυττάρων στον ασθενή. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στον όγκο έγχυσης σε συνάρτηση με την ηλικία και το βάρος του ασθενούς.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν και όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Waskyra (στερεά και υγρά απόβλητα) πρέπει να διακινούνται και να απορρίπτονται ως δυνητικά μολυσματικά

απόβλητα σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

Τυχαία έκθεση

- Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικών ανθρώπινης προέλευσης. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά τα οποία ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το Waskygra πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.