

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Waskyra 2...10 × 10⁶ rakku/ml infusioonidispersioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Waskyra (etuvetidigeenautotemtseel) on geneetiliselt muundatud autoloogsete CD34⁺ rakkudega rikastatud rakupopulatsioon, mis sisaldab vereloome tüvi- ja eellasrakke, mida on *ex vivo* transdutseeritud inimese Wiskotti-Aldrichi sündroomi (WAS) geeni kodeeriva lentiviirusvektoriga.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Üks Waskyra patsiendispetsiifiline infusioonikott sisaldab etuvetidigeenautotemtseeli geneetiliselt muundatud autoloogsete CD34⁺ rakkudega rikastatud populatsiooni partiist sõltuvas kontsentratsioonis.

Ravim on pakendatud ühte või mitmesse infusioonikotti, mis sisaldavad 2...10 × 10⁶ rakku/ml elujõuliste CD34⁺ rakkudega rikastatud rakupopulatsiooni infusioonidispersiooni suspendeeritult krüopreservatiivses lahuses.

Üks patsiendispetsiifiline infusioonikott sisaldab 10...20 ml infusioonidispersiooni.

Kvantitatiivne teave ravimi kohta, sealhulgas partiist sõltuv kontsentratsioon ja manustatavate infusioonikottide arv, on esitatud ravimiga kaasas oleval partii teabelehel (LIS).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab 3,5 mg naatriumi ml kohta ja 55 mg dimetüülsulfoksiidi (DMSO) ml kohta (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonidispersioon.

Selge või kergelt hägune, värvitu kuni kollakas või roosa dispersioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Waskyra on näidustatud Wiskotti-Aldrichi sündroomiga (WAS) 6 kuu vanuste ja vanemate patsientide raviks, kellel on WAS-geeni mutatsioon ja kellele sobib vereloome tüvirakkude siirdamine ning kellel puudub inimese leukotsüütide antigeeni (*human leukocyte antigen*, HLA) põhjal sobiv vereloome tüvirakkude doonor.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Waskyrat peab manustama kvalifitseeritud ravikeskuses arst, kellel on kogemusi vereloome tüvirakkude siirdamisega ning kes on saanud väljaõppe selle ravimiga ravitud patsientidele ravimi manustamiseks ja nende haldamiseks.

Enne mobiliseerimist, afereesi ja vähendatud intensiivsusega konditsioneeriva raviga alustamist peab kinnitama, et vereloome tüvirakkude siirdamine on patsiendile sobiv.

Arstid peavad tutvuma eelraviks, perifeerse vere mobiliseerimiseks ja konditsioneerivaks raviks kasutatavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtetega, et olla kursis patsiendi ravi asjakohaste juhistega.

Annustamine

Waskyra on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks ja seda manustatakse üks kord (vt lõik 4.4).

Ravi koosneb ühest annusest infusioonina, mis hõlmab elujõuliste CD34⁺ rakkude dispersiooni üht või mitut infusioonikotti.

Waskyra annus määratakse kindlaks vastavalt patsiendi kehamassile infusiooni ajal.

Minimaalne soovitatav annus on 7×10^6 CD34⁺ rakku kehamassi kg kohta.

Waskyra maksimaalne manustatav kogus peab olema < 20% patsiendi hinnangulisest plasmamahust (vt lõigud 4.4 ja 6.6).

Annuse lisateave on kaasasoleval partii teabelehel (LIS).

Eelravi ja konditsioneeriv ravi

Raviarst peab enne rituksimabiga ravi ja konditsioneeriva ravi alustamist veenduma, et autoloogne HSPC-geeniteraapia on patsiendile kliiniliselt sobiv (vt lõik 4.4).

Konditsioneerivat ravi ei tohi alustada, enne kui Waskyra annust sisaldava(te) infusioonikoti/-kottide täiskomplekt on kätte saadud, manustamiskohas ladustatud ning varumaterjali olemasolu on kinnitatud.

Perifeerse vere mobiliseerimine ja aferees

Autoloogsed CD34⁺ rakud eraldatakse perifeersest verest pärast mobiliseerimist. See saavutatakse afereesiprotseduuri(de)ga pärast perifeerse vere mobiliseerimist.

Ravimi tootmiseks ja autoloogse varumaterjaliks vajalike CD34⁺ rakkude saamiseks peavad patsiendid läbima vereloome tüvi- ja eellasrakkude mobiliseerimise granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktoriga (*granulocyte-colony stimulation factor*, G-CSF) ja pleriksafooriga, millele järgneb leukaaferees.

Ravimi tootmiseks on soovitatav koguda hematopoeetilisi tüvi- ja eellasrakke kokku 40×10^6 CD34⁺ rakku kg kohta. Lisaks tuleb autoloogse varumaterjalina koguda vähemalt 3×10^6 CD34⁺ rakku kg kohta. Varurakke võib koguda kas mobiliseeritud perifeerse vere afereesi või luuüdi kogumise teel.

Eelravi rituksimabiga ja vähendatud intensiivsusega konditsioneeriv raviskeem

Busulfaan ja fludarabiin on soovitatavad konditsioneeriva ravi preparaadid.

	Päevad enne infusiooni	Annustamisrežiim	Annus
Rituksimab	22 päeva enne infusiooni (± 1 päev)	Monoklonaalse CD20-vastase antikeha rituksimabi intravenoosne üksikannus on soovitatav manustada 22 päeva (± 1 päev) enne Waskyra infusiooni, et vähendada B-rakkude hulka enne ravi. Infusioonikiirus vastab ravimi omaduste kokkuvõttes esitatule. Võimalike kõrvaltoimete tekke vähendamiseks peab rituksimabi infusioonile eelnema asjakohane standardprotseduuride kohane eelravi intravenoosse antihistamiini, parasetamooli ja steroididega. Ravi tuleb korrata 6 tunni pärast.	375 mg/m ²
Busulfaan	4...2 päeva enne infusiooni	Patsiendid saavad kehamassipõhiseid intravenoosseid busulfaaniannuseid. Patsientidele manustatakse plaani kohaselt kokku 8 annust iga 6 tunni järel alates päevast –4 kuni päevani –2. Kui 8 annusega ei saavutata sihtväärtust AUC 48 000 ng/ml·h (± 10%), võib manustada lisaannused. Annustamine lõpetatakse, kui AUC sihtväärtus saavutatakse enne kaheksandat annust. Annust kohandatakse vastavalt busulfaani farmakokineetilistele tasemetele, et saavutada kumulatiivne AUC 48 000 ng/ml·h (± 10%). Waskyra rakuinfusioon on kavandatud nii, et pärast busulfaani viimast annust oleks väljauhtumisaeg vähemalt 24 tundi.	Busulfaani algannus põhineb patsiendi kehamassil vastavalt järgmisele skeemile: • 1 mg/kg annuse kohta (< 9 kg); • 1,2 mg/kg annuse kohta (9...16 kg); • 1,1 mg/kg annuse kohta (> 16...23 kg); • 0,95 mg/kg annuse kohta (> 23...34 kg); • 0,8 mg/kg annuse kohta (> 34 kg). Busulfaani järgmisi annuseid tuleb hinnata farmakokineetika proovide alusel ja vastavalt kohandada. Busulfaani farmakokineetiline analüüs tuleb teha järjestikuste vereproovide võtmisega enne ja pärast vähemalt kahe eraldi annuse, tavaliselt esimese ja viienda annuse infusiooni. Erilist tähelepanu tuleb pöörata busulfaani annustamisele, et saavutada kumulatiivne AUC 48 000 ng/ml·h (± 10 %).

			Annust tuleb kohandada, kui kogu prognoositud AUC kõrvalekalle on üle 10% eesmärgist (prognoositav AUC on < 43 200 ng/ml·h või > 52 800 ng/ml·h). Busulfaani annuste arvu võib vähendada, kui kumulatiivne prognoositud AUC on liiga suur.
Fludarabiin	4...3 päeva enne infusiooni	Fludarabiini manustatakse intravenoosselt üks kord ööpäevas päevadel –4 ja –3. Infusioonikiirus peab vastama fludarabiini ravimi omaduste kokkuvõttele.	30 mg/m ² päevas
C = kõveraallane pindala; IV = intravenoosne; PK = farmakokineetiline; m ² = ruutmeeter			

Infektsioonide ennetamine ja ravi eelravi ajal

Infektsioonide vältimiseks ja ravimiseks eelkõige konditsioneeriva ravi järgse neutropeenias ajal tuleb kaalutleda infektsioonivastaste (antibakteriaalsete, antifungaalsete, antiviraalsete) preparaatide profülaktilist ja empiirilist kasutamist (vt lõik 4.4). Haiglaravi ajal tuleb kasutada infektsioonitõrjemeetmeid ja isoleerimisprotseduure vastavalt kohalikele standarditele.

Premedikatsioon

Allergilise reaktsiooni tekkimise võimaluse vähendamiseks on soovitatav manustada allergiavastaseid ravimeid, näiteks intravenooset kloorfeniramiini, 15...30 minutit enne Waskyra infusiooni.

Eirirühmad

Eakad

Waskyra kasutamist > 65-aastastel patsientidel ei ole uuritud.

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), B-hepatiidi viiruse (HBV) või C-hepatiidi viiruse (HCV) suhtes seroposiitsed patsiendid

Waskyra kasutamist HIV-1, HIV-2, aktiivse HBV või aktiivse HCV-ga patsientidel ei ole uuritud. Enne ravimi valmistamiseks rakkude kogumist tuleb patsientidele teha HIV-1, HIV-2, HBV ja HCV ning muude nakkustekitajate uuring vastavalt kohalikele juhistele.

Raskete hematoloogiliste häiretega patsiendid

Waskyra kasutamist patsientidel, kellel on müelodüsplaasia, müelodüsplastilise sündroomi või ägeda müeloidleukeemia iseloomulike tsütogeneetiliste muutuste või muude raskete hematoloogiliste häirete tunnused, ei ole uuritud. Ravi Waskyraga ei ole nendele patsientidele soovitatav.

Lapsed

Waskyra ohutus ja efektiivsus alla 6 kuu vanustel patsientidel ei ole veel tõendatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Waskyra on ette nähtud ainult intravenoosse infusioonina manustamiseks.

Enne Waskyra infusiooni tuleb veenduda, et patsiendi isik vastab Waskyra infusioonikotil(-kottidel) olevale märgistusele ja kaasasolevatele dokumentidele. Kui on vaja mitut Waskyra kotti, tohib korraga infusioonina manustada ainult ühe ravimikoti. Manustatavate infusioonikottide koguarvu peab kinnitama ka patsiendispetsiifilise teabe alusel, mis on partii teabelehel (*Lot Information Sheet, LIS*) (vt lõik 4.4).

Waskyra infusioon ajastatakse nii, et pärast busulfaani viimast annust oleks väljauhtmiseaeg vähemalt 24 tundi.

Waskyra sulatamine ja infusiooni ajastamine peavad olema koordineeritud. Infusiooni algusaeg tuleb eelnevalt kinnitada, võttes arvesse sulamisaega, et Waskyra oleks infusiooniks saadaval, kui patsient on valmis. Et ravimi elujõulisus oleks tagatud, on soovitatav manustada Waskyra kohe pärast sulatamise lõppu. Manustamine tuleb lõpetada 2 tunni jooksul pärast sulatamist.

Manustamine

Ravimit manustatakse veeniinfusioonina tsentraalse veenikateetri kaudu. Kui on mitu Waskyra kotti, tuleb korraga sulatada üks ravimikott.

Iga kotti tuleb infundeerida infusiooniirusega, mis ei ületa 5 ml/kg/h, umbes 30 minuti jooksul. Soovitatav manustamiskomplekt koosneb 200 µm filtriga vereülekandesüsteemist.

Patsiente tuleb enne infusiooni, selle ajal ja pärast seda hoolikalt jälgida. Elulisi näitajaid (vererõhk, pulss ja vere hapnikuküllastus) ja mis tahes sümptomite teket tuleb infusiooni ajal jälgida iga kümne minuti järel ja pärast infusiooni iga tunni järel 3 tunni jooksul (vt lõik 4.4).

Patsiente tuleb pärast infusiooni vähemalt 6 nädala jooksul või kuni hematopoeesi taastumiseni sageli jälgida täisvereanalüüsi abil ning infektsioone tuleb ravida vastavalt standardsuunistele ja meditsiinilisele hinnangule (vt lõik 4.4).

Waskyra ettevalmistamise, manustamise ja juhusliku kokkupuute korral võetavate meetmete ja hävitamise üksikasjalikud juhised on lõigus 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Varasem ravi vereloome tüvirakkude geeniteraapia või allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamisega, mille puhul on leitud doonorilt pärinevaid jääkrakke.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Täitma peab rakupõhiste uudsete ravimite jälgitavuse nõudeid. Ravimi nimetust, partii numbrit ja ravitud patsiendi nime tuleb jälgitavuse tagamiseks säilitada 30 aastat pärast ravimi aegumiskuupäeva.

Autoloogse kasutamine

Waskyra on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks ja seda ei tohi mitte mingil juhul manustada teistele patsientidele. Waskyrat ei tohi manustada, kui ravimimärgistus ja partii teabeleht (LIS) ei vasta patsiendi isikule.

Vanusega seotud kõrvaltoimed

Geeniteraapia ravimit on soovitatav manustada nooremas eas. Autoimmuunsuse risk enne geeniteraapiat ja kliinilise autoimmuunsuse mittetäieliku pöördumise risk pärast geeniteraapiat näib olevat suurem vanuserühmas > 5 aastat. Samuti võib olla vaja hoolikalt kontrollida eakaid patsiente seisundite suhtes, mis võivad suurendada konditsioneeriva ravi kõrvaltoimete riski.

Mobiliseerimine, rituksimab ja konditsioneeriva ravi preparaadid

Enne tootmiseks rakkude kogumise kavandamist peab arvestama mobiliseerimise, rituksimabi ja konditsioneeriva ravi preparaatide hoiatusi ja ettevaatusabinõusid.

Tsentraalse veenikateetri kasutamisega seotud tüsistused

Kliinilistes uuringutes on teatatud tsentraalse veenikateetri kasutamisega seotud infektsioonidest ja verejooksudest (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida võimalike infektsioonide ja kateetriga seotud tüsistuste suhtes.

Ülitundlikkusreaktsioonid ja infusioonireaktsioonid

On teada, et dimetüülsulfoksiid (DMSO), mis on üks Waskyra abiainetest, võib põhjustada raskeid ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas anafülaksiat. Patsiente tuleb infusiooni ajal ja pärast seda hoolikalt jälgida. Elulisi näitajaid (vererõhk, pulss ja vere hapnikuküllastus) ja mis tahes sümptomite teket tuleb jälgida enne infusiooni, selle ajal umbes iga kümne minuti järel ja pärast infusiooni iga tunni järel 3 tunni jooksul.

Enne infusiooni tuleb tagada, et manustatud DMSO üldkogus oleks < 1% patsiendi hinnangulisest plasmamahust. Seetõttu peab Waskyra maksimaalne manustatav kogus olema < 20% patsiendi hinnangulisest plasmakogusest (vt lõik 6.6).

Pikaajaline tsütopeenia ja siirdamise ebaõnnestumine

Patsientidel võib esineda raskeid tsütopeeniasid, sh rasket neutropeeniat (määratletud kui neutrofiilide üldarv (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) < 500/µl) mitme nädala jooksul pärast väiksema intensiivsusega konditsioneerivat ravi ja Waskyra infusiooni. Patsiente tuleb pärast infusiooni vähemalt 6 nädala jooksul või kuni hematopoeesi taastumiseni sageli jälgida täsvereanalüüsi abil ning infektsioone tuleb ravida vastavalt standardsuunistele ja meditsiinilisele hinnangule. Kiiritatud punaliblede ja vereliistakute toetavat ülekannet tuleb teha vastavalt meditsiinilisele hinnangule ja meditsiinasutuse tavade kohaselt.

Siirdumise nurjumine on potentsiaalselt oluline risk, mida määratletakse kui neutrofiilide üldarvu (ANC) > 500 rakku/µl mittesaavutamist ja luuüdi (st hüpotseallulaarse luuüdi) mittetaastumist 60. päevaks pärast Waskyra infusiooni. Püsiva neutropeenias korral tuleb luuüdi taastumise stimuleerimiseks või varem alustada G-CSF-i manustamist, tuginedes meditsiinilisele hinnangule. Kui siirdumise ebaõnnestumine ja neutropeenias püsivad hoolimata granulotsüütide koloonias stimuleeriva faktori kasutamisest, on soovitatav manustada transdutseerimata autoloogseid tüvirakke.

Infektsioonitekitajate ülekandumine

Kuigi Waskyra on testitud steriilsuse ja mükoplasma suhtes, on olemas nakkusetekitajate ülekandumise risk. Waskyrat manustavad tervishoiutöötajad peavad seepärast jälgima patsiente pärast ravi infektsiooninähtude ja -sümptomite suhtes ning patsiente vajaduse korral asjakohaselt ravima.

Seroloogiline testimine

Kõiki patsiente tuleb enne mobiliseerimist kontrollida HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV, HCV ja mükoplasma suhtes, et tagada rakumaterjali sobivus Waskyra tootmiseks.

Toime HIV-testidele

Kuna Waskyra loomiseks kasutatav lentiviirusvektor ja HIV sisaldavad piiratud hulgal lühikesi identseid geneetilise info lõike, võib mõni HIV-nukleiinhappe test (*nucleic acid test*, NAT) anda valepositiivse tulemuse.

Waskyrat saanud patsientidel annab HIV-testimine polümeraasi ahelreaktsiooni (*polymerase chain reaction*, PCR) analüüsiga lentiviirusvektori proviiruse insertiooni tõttu seega tõenäoliselt positiivse tulemuse ja tulemuseks on valepositiivne HIV-test. Seetõttu ei tohi Waskyrat saanud patsientidele teha HIV-infektsiooni uuringut PCR-põhise analüüsiga.

Retroviirusvastane kasutamine

Patsiendid ei tohi võtta retroviirusvastaseid ravimeid vähemalt üks kuu enne mobiliseerimist kuni vähemalt 7 päeva pärast Waskyra infusiooni (vt lõik 4.5). Kui patsient vajab pärast kokkupuudet HIV/HTLV-ga retroviirusvastaseid ravimeid, tuleb ravi Waskyraga edasi lükata, kuni 6 kuud pärast kokkupuudet on tehtud HIV/HTLV immunoblotanalüüs ja vireemia taseme test.

Insertiooniline onkogenees

Teoreetiliselt võib pärast Waskyraga ravimist tekkida leukeemia- või lümfoomioht. Pahaloomulise kasvaja kahtluse või kinnituse korral peab võtma ühendust müügiloa hoidjaga, et saada üksikasjalikke juhiseid proovivõtmise kohta vektorite integreerumiskoha analüüsiks (*integration-site analysis*, ISA) ja kloonide paljunemise testimiseks (vt pahaloomuliste kasvajate korral tegutsemise kontroll-loetelu ja müügiloa hoidja kontaktandmed teabe- ja ohutusnõuannete materjalides).

Vere-, elundi-, koe- ja rakudoonorlus

Waskyraga ravitud patsiendid ei tohi kunagi annetada transplantatsiooniks plasmat, verd, elundeid, kudesid ega rakke. See teave kantakse patsiendikaardile, mis tuleb anda patsiendile pärast ravi.

Pärast Waskyra manustamist

Infusioonile peavad järgnema hematopoeetiliste tüvi- ja eellasrakkude transplantatsiooni järgsed standardsed patsiendi hooldamise protseduurid.

Tsütomegaloviiruse (CMV), Epstein-Barri viiruse (EBV), *herpes simplex* viirus 6-e (HSV6) ja adenoviiruse viiruskoormus määratakse perifeerse vere polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) abil kord nädalas kuni +90. päevani. Korduva negatiivse tulemuse korral võib testimisintervalli pärast +90. päeva pikendada. Kui uuringus osaleja on CMV suhtes positiivne, manustatakse ennetavat ravi gantsükloviiri, valgantsükloviiri või foskarnetiga vastavalt kohalikele standarditele.

Ennetavat ravi rituksimabiga manustatakse juhul, kui osaleja on enne või pärast geeniravi EBV-positiivne, EBV viiruskoormuse korduva suurenemise korral vastavalt kohalikele standarditele.

Immunoglobuliin G tase seerumis tuleb hoida üle 5 g/l, et ennetada haigusest (immuunpuudulikkusest, rituksimabi manustamisest ja konditsioneerivast ravist) tulenevaid raske hüpogammaglobineemiaga seotud võimalikke infektsioone.

Kõiki Waskyra infusiooni järgseid vajalikke veretooteid tuleb kiiritada.

Pikaajaline jälgimine

Waskyrat saanud patsiendid peavad osalema müügiloa saamise järgses uuringus ja neid tuleb aktiivselt jälgida kuni 15 aastat pärast infusiooni. Raviarstid peavad läbi viima iga-aastased kliinilised hindamised (sh hematoloogia, biokeemia ja pahaloomuliste kasvajate seire) vastavalt kokkulepitud müügilojärgsele ohutusuuringule.

Teabe- ja ohutusnõuannete materjalid

Wiskotti-Aldrichi sündroomiga patsiendi ravis osalevad tervishoiutöötajad, patsiendid ja/või nende vanemad/hooldajad saavad teabe ja ohutusnõuannete materjalid, et lihtsustada tervishoiutöötajate ja

patsientide, vanemate/hooldajate teadlike otsuste tegemist Waskyra teadaoleva kasulikkuse ja riskide alusel ning minimeerida riske patsientidele.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab 3,5 mg naatriumi ml kohta.

Täiskasvanutel võib see olla 35...560 mg naatriumi annuse kohta, sõltuvalt ravimi mahust. See on võrdne 2...28%-ga Maailma Terviseorganisatsiooni naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest manustatavast kogusest täiskasvanutel (2 g).

Teoreetiline naatriumisisaldus ravimis võib pediatrilises populatsioonis varieeruda vahemikus 2,3...56 % Maailma Terviseorganisatsiooni soovitatavast laste maksimaalsest ööpäevasest kogusest, kuid see protsent võib oleneda lapse kehamassist, vanusest ja ravimi mahust.

4.5 Koostoime teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Arvestama peab mobiliseerimise ja müeloablatiivse konditsioneeriva ravi preparaatide koostoimetega.

Patsiendid ei tohi võtta retroviirusvastaseid ravimeid vähemalt üks kuu enne mobiliseerimist kuni vähemalt 7 päeva pärast Waskyra infusiooni (vt lõik 4.4).

Elusvaktsiinid

Elusviirusi sisaldavate vaktsiinidega immuniseerimise ohutust Waskyraga tehtava ravi ajal või järel ei ole uuritud. Elusviirusi sisaldavate vaktsiinidega ei soovitata vaktsineerida 6 nädalat enne konditsioneeriva ravimi manustamist Waskyraga tehtava ravi ettevalmistamiseks ega pärast ravi, kuni immuunsüsteem on pärast ravi taastunud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Waskyra kasutamise kohta rasedatel kliinilised andmed puuduvad. Reproduktiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid loomadel ei ole etuvididigeenautotemtseeliga läbi viidud.

Enne iga mobiliseerimistsükli algust peab kinnitama seerumi rasedustesti negatiivse tulemuse ja uuesti enne müeloablatiivset konditsioneerivat ravi.

Rasestumisvõimelised naised ja mehed, kes on võimelised last eostama, peavad kasutama alates mobiliseerimise algusest kuni vähemalt 6 kuud pärast müeloablatiivse konditsioneeriva ravi manustamist efektiivset rasestumisvastast meetodit. Vt ka mobiliseerimise, eelravi ja müeloablatiivse konditsioneeriva ravi preparaatide ravimi omaduste kokkuvõte.

Imetamine

Ei ole teada, kas Waskyra eritub inimese rinnapiima või kandub üle imetavale lapsele. Vastavad andmed puuduvad.

Konditsioneeriva ravi ja Waskyra manustamise ajal tuleb imetamine katkestada konditsioneeriva raviga seotud võimalike riskide tõttu.

Otsust pärast Waskyraga tehtavat ravi rinnaga toita tuleb arutada raviarstiga, võttes arvesse imetamise kasulikkust lapsele võrreldes Waskyra võimalike kõrvalnähtude või põhihaigusega.

Fertiilsus

Puuduvad andmed Waskyra toime kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsetes ei ole mõju isas- ja emasloomade viljakusele hinnatud. Müeloablatiivse konditsioneeriva raviga kaasneva viljatusriski kohta on andmed kättesaadavad. Seepärast soovitatakse võimalusel kaaluda viljakuse säilitamise võimalusi, näiteks sperma või munarakkude krüosäilitamist enne ravi.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Waskyra ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Arvestama peab ka mobiliseerivate ainete ja konditsioneeriva ravi ainete mõjuga autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ravile Waskyraga eelneb meditsiiniline sekkumine, nimelt vereloome tüvirakkude kogumine perifeerse vere pleriksafooriga G-CSFiga mobiliseerimise teel, millele järgnevad aferees, eelravi rituksimabiga (CD20-vastane monoklonaalne antikeha) ja vähendatud intensiivsusega konditsioneeriv ravi, millega kaasnevad samuti riskid. Waskyraga tehtava ravi ohutuse hindamisel tuleb lisaks geeniteraapiaga seotud riskidele uurida ka perifeerse vere mobiliseerimiseks, eelraviks ja vähendatud intensiivsusega konditsioneerivaks raviks kasutatavate ravimite ohutusprofiili ja ravimiteavet.

Kõrvaltoimeid on omistatud eelravile (sh mobiliseerimine/leukaaferees), konditsioneerivale ravile ja manustamiskoha seisukorrale (väga sageli teatatakse seadmega seotud infektsioonist, kateetrikoha verejooksust).

Kõrvaltoimete tabel

Waskyra ohutust hinnati 28 patsiendil, kellel oli Wiskotti-Aldrichi sündroom. Järeluuringu mediaankestus oli 5,67 aastat (vahemik: 0,37...13,26 aastat).

Arvestades väikest patsiendipopulatsiooni, ei anna järgmises tabelis loetletud kõrvaltoimed nende juhtude olemusest ja esinemissagedusest täielikku ülevaadet.

Kõrvaltoimed on tabelis loetletud MedDRA organsüsteemide klasside ja esinemissageduse järgi. Sagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$) ja sage ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$).

Tabel 1. Mobiliseerimise/afereesi ja eelraviga seotud kõrvaltoimed (G-CSF ± pleriksafoor, rituksimab)

Organisüsteemi klass	Väga sage	Sage
Infektsioonid ja infestatsioonid		<i>Aspergilluse</i> -tekkene infektsioon Gripp Kuseteede infektsioonid <i>Pseudomonase</i> -tekkene sepsis Aspiratsioonipneumoonia
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus ravimi suhtes
Seedetrakti häired	Stomatiit	Kõhuvalu Verine kõhulahtisus Seedetrakti ülaosa verejooks Huulte turse

Organisüsteemi klass	Väga sage	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Erüteem
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Palavik

Tabel 2. Vähendatud intensiivsusega konditsioneeriva raviga seotud kõrvaltoimed (busulfaan ja fludarabiin)

Organisüsteemi klass	Väga sage	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired		Neutropeen Trombootiline mikroangiopaatia
Vaskulaarsed häired		Šokk
Seedetrakti häired	Stomatiit	Oksendamine Aftoosne haavand
Maksa ja sapiteede häired		Veno-oklusiivne maksahaigus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Urtikaaria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Limaskestapõletik
Uuringud		Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Transfusioonireaktsioon

Kõige sagedamini teatatud manustamiskoha kõrvaltoimed: seadmega seotud infektsioonid ja kateetri paigalduskoha verejooks.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad uuringute andmed Waskyra üleannustamise kohta.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: ei ole omistatud, ATC-kood: ei ole omistatud

Toimemehhanism

Etuvetidigeenautotemtseel on *ex vivo* geneetiliselt muundatud autoloogsete CD34⁺ hematopoeetiliste tüvi- ja eellasrakkudega geeniteraapia. Autoloogseid CD34⁺ hematopoeetilisi tüvi- ja eellasrakke kogutakse patsiendi mobiliseeritud perifeerses verest ning transduteeritakse lentiviirusvektoriga, mis sisestab raku genoomi inimese Wiskotti-Aldrichi sündroomi (WAS) geeni komplementaarse desoksüribonukleiinhappe (*complementary deoxyribonucleic acid*, cDNA) ühe või mitu täiendavat koopiat, nii et geneetiliselt muundatud rakud suudavad ekspresseerida funktsionaalset WAS-valku. Pärast manustamist geneetiliselt muundatud rakud siirduvad ja taasasustavad hematopoeetilise niši. Geneetiliselt muundatud korrigeeritud WAS-valku (*WAS protein*, WASP) sisaldavad rakud

diferentseeruvad ja toodavad bioloogiliselt aktiivseid lümfoideid ja müeloidseid eellasrakke, mille järglased ekspresseerivad WAS-alku.

Kliiniline efektiivsus

Waskyra efektiivsust on hinnatud kliinilises arendusprogrammis, mis hõlmab andmeid kokku 27 osalejalt, keda raviti värske (s.o krüosäilitamata) ravimvormiga kliinilises uuringus (n = 8), krüosäilitatud ravimvormiga kliinilises uuringus (n = 10), ning patsientidelt, keda raviti värske ravimvormiga ravimi eriloaga kasutamise programmi (*compassionate use program*, CUP) ja haiglaerandi (*Hospital Exemptions*, HE) alusel, mida ühiselt nimetatakse laiendatud juurdepääsu programmiks (HE, n = 3 ja CUP, n = 6).

Uuring OTL-103-4

Peamised efektiivsustõendid saadi sellest kliinilisest uuringust, milles raviti 10 patsienti etuvetidigeenautotemtseeliga. Kõik 10 osalejat läbisid vähemalt 2-aastase jälgimisperioodi ning 8 osalejat 3-aastase jälgimisperioodi. 6 osalejat läbisid 5-aastase jälgimisperioodi.

Patsiendid valiti uuringusse, kui neil oli Wiskotti-Aldrichi sündroomi diagnoos, mis oli määratletud geneetilise mutatsiooni ja vähemalt ühe järgmise kriteeriumi alusel: a) raske WAS-mutatsioon, b) Wiskotti-Aldrichi sündroomi valgu (WASP) ekspressiooni puudumine, c) raske kliiniline skoor (Zhu kliiniline skoor ≥ 3) ja inimese leukotsüütide antigeeni suhtes identset doonorit ei olnud hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamiseks (*hematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) leitud.

WAS-geenimutatsioon liigitati raskeks kõigil osalejatel peale ühe, kellel mutatsiooni raskusaste ei olnud teada. Kõigil osalejatel oli esinenud verejookse, korduvaid infektsioone ja nahahäireid.

Uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel olid oluliste elundite häired, ravile allumatu raske aktiivne infektsioon või muu raske haiguse või kliinilise seisundi, pahaloomulise uudismoodustise (v.a lokaalse nahavähi) või päriliku vähi sündroomi dokumenteeritud ajalugu, müelodüsplaasia, müelodüsplastilisele sündroomile või ägedale müeloidleukeemiale iseloomulikud tsütogeneetilised muutused või muud rasked hematoloogilised häired.

Uuringutest jäeti välja patsiendid, kellele oli varem tehtud allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine, mille puhul leiti doonorilt pärinevaid jääkrakke, või kes olid varem saanud geeniteraapiat, samuti patsiendid, kellel oli dokumenteeritud inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsioon (positiivsed HIV RNA- ja/või anti-p24-vastased antikehad).

Tulemused

Esmase tulemusnäitaja

Esmased tulemusnäitajad olid raskete infektsioonide üheaastane esinemissagedus 6...18 kuud pärast geeniteraapiat võrreldes 1 aastaga enne geeniteraapiat ning mõõdukate ja raskete verejooksuepisoodide aastane esinemissagedus kuni 1 aasta pärast geeniteraapiat võrreldes 1 aastaga enne geeniteraapiat. Juhtude esinemissagedust hinnati sündmuste arvuna vaatlusaastate jooksul.

Rasked infektsioonid Raskete infektsioonide aastasagedus vähenes 2,40 infektsioonilt inimaasta kohta 12 kuu jooksul enne Waskyra infusiooni 0,20 infektsioonile inimaasta kohta 6...18 kuu jooksul pärast Waskyra manustamist. Kõik rasked infektsioonid olid kõrvaltoimete ühise terminoloogia kriteeriumide (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) kohaselt 3. astme infektsioonid.

Mõõdukad ja rasked verejooksuepisoodid: Mõõdukate ja raskete verejooksujuhtude kombineeritud aastasagedus vähenes 0,90 juhtumilt inimaasta kohta 12 kuu jooksul enne Waskyra infusiooni kuni 0,30 juhtumini inimaasta kohta esimese 12 kuu jooksul pärast Waskyra manustamist. Ühel patsiendil teatati > 3-aastase perioodi jooksul ühest raskest verejooksujuhust (verejooksuga kõhulahtisus).

Peamised sekundaarsed efektiivsuse tulemusnäitajad:

Üldine elumus: Kõik 10 osalejat olid elus ja jälgimisperioodi kestuse mediaan oli 5,02 aastat (vahemik 2,32...5,43 aastat).

Raskete infektsioonide ning mõõdukate ja raskete verejooksuepisoodide aastane määr 2 ja 3 aastat pärast ravi

Raskete infektsioonide aastasagedus vähenes 2,40 infektsioonilt inimaasta kohta 12 kuu jooksul enne infusiooni 0,10 infektsioonile inimaasta kohta 1...2 kuu jooksul pärast infusiooni ja 0 infektsioonini 2...3 aasta jooksul pärast Waskyra manustamist.

Mõõdukate ja raskete verejooksujuhtude kombineeritud üheaastane esinemissagedus vähenes 0,90 juhtumilt vaatlusaasta kohta 12 kuu jooksul enne infusiooni kuni 0,20 juhtumini vaatlusaasta kohta 1...2 aasta jooksul pärast Waskyra manustamist ja 0 juhtumini 2...3 aasta jooksul pärast Waskyra manustamist.

Kõigi ravitud patsientide integreeritud analüüs

Waskyra üldise kliinilise efektiivsuse hindamiseks tehti kahe kliinilise uuringu (TIGET-WAS ja OTL-103-4) ja laiendatud juurdepääsu programmi raames ravitud patsientide andmete integreeritud analüüs. Selle analüüsi populatsiooni kuuluvad kõik 27 kaasatud osalejat, keda raviti Waskyraga.

Patsientide karakteristikud

Integreeritud analüüsi kogupopulatsioonis oli uuringus osalejate vanus geeniteraapia ajal vahemikus 1,0...35,1 aastat. 18 osalejat olid kuni 5-aastased ja 9 olid 5-aastased või vanemad, sh 2 täiskasvanut, kes mõlemad osalesid laiendatud juurdepääsu programmis. Uuringute lõikes oli vanusevahemik uuringus Tiget-WAS 1,1...12,4 aastat, uuringus OTL-103-4 1...9 aastat ja laiendatud juurdepääsu programmis 1,4...35,1 aastat.

WAS-geeni mutatsioon liigitati 22 osalejal raskeks ja ülejäänud 5 osalejal teadmata raskusega mutatsiooniks. 26 osalejal olid rasked WASi kliinilised omadused algtasemel $\geq 3,0$ (Zhu skoor) ja ühel kergemate kliiniliste omadustega osalejal (Zhu skoor 2,0) tuvastati raske WAS-mutatsioon.

Waskyra manustamine

Manustatud annused jäid vahemikku 7,0...31,0 CD34⁺ rakku 10⁶/kg. Uuringus TIGET-IS oli mediaanannus väiksem kui uuringus OTL-103-4 ja laiendatud juurdepääsu programmis. 5 uuringus TIGET-WAS osalejal saadi geeniteraapiaravimi tegemiseks rakud luuüdist. Teistel uuringus TIGET-WAS osalejatel ning uuringus OTL-103-4 ja laiendatud juurdepääsu programmis osalenud patsientidel oli CD34⁺ rakkude allikaks mobiliseeritud perifeerne veri, mis annab rohkem rakke.

Tulemused

Esmased tulemusnäitajad

Integreeritud analüüsi esmased tulemusnäitajad olid üldine elumus ja raskete infektsioonide määr ning mõõdukate ja raskete verejooksujuhtude määr.

Üldine elumus: Kõigi 26 ellujäänud osaleja jälgimisperioodi kestus oli kokku 2,31...13,26 aastat. Pärast ravi Waskyraga täheldati üldist elumust 96% (95% usaldusvahemik: 82...99%). Üks laiendatud juurdepääsu programmis ravitud täisealine osaleja suri raske kõrvalnähu tõttu, mis ei olnud seotud Waskyraga.

Rasked infektsioonid Raskete infektsioonide aastasagedus vähenes 2,00 infektsioonilt inimaasta kohta 12 kuu jooksul enne Waskyra infusiooni 0,12 infektsioonile inimaasta kohta 2...3 aasta jooksul pärast Waskyra manustamist.

Mõõdukad ja rasked verejooksud: Mõõdukate ja raskete verejooksude aastasagedus vähenes 2,00 juhult inimaasta kohta 12 kuu jooksul enne geeniteraapiat 0,16 juhule inimaasta kohta 2...3 aasta jooksul pärast Waskyra manustamist.

Tabel 3. Integreeritud analüüs: raskete infektsioonide aastasagedus ja mõõdukate/raskete verejooksude sagedus

Rasked infektsioonid	Eelravi (N = 27)	6...18 kuud (N = 26)	1...2 aastat (N = 26)	2...3 aastat (N = 26)
Vaadeldud inimaastad	26,99	26,08	25,98	24,97
Raske infektsiooniga osalejate arv (%)	19 (70,4)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)
Raskete infektsioonide arv (sagedus)	54 (2,001)	4 (0,154)	4 (0,154)	3 (0,120)
sageduse 95% usaldusvahemik	1,5033; 2,6110	0,0418; 0,3931	0,0419; 0,3942	0,0248; 0,3511

Mõõdukad + rasked verejooksud	Eelravi (N = 27)	0...12 kuud (N = 27)	1...2 aastat (N = 26)	2...3 aastat (N = 26)
Vaadeldud inimaastad	26,99	26,35	25,98	24,97
Verejooksu juhtudega osalejate arv (%)	19 (70,4)	10 (37,0)	3 (11,5)	2 (7,7)
Verejooksu juhtude arv (sagedus)	54 (2,001)	21 (0,797)	4 (0,154)	4 (0,160)
sageduse 95% usaldusvahemik	1,5033; 2,6110	0,4933; 1,2182	0,0419; 0,3942	0,0436; 0,4102

Teised tulemusnäitajad

Geneetiliselt korrigeeritud rakkude püsivat ja stabiilset seondumist täheldati alates 1 kuu möödumisest Waskyra ühekordsest manustamisest ja kogu ravijärgse järelkontrolli vältel kõigil hinnatud osalejatel (n = 26), kelle jälgimisperiood kestis 2...9 aastat pärast geeniteraapiat (GT). Kõigil osalejatel ilmnisid trombotsüütides ja lümfotsüütides WASP-ekspressiooni märkimisväärne suurenemine, trombotsüütide arvu suurenemine ja T-rakkude parem funktsionaalsus.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Waskyra on geeniteraapia ravim, mis koosneb *ex vivo* geneetiliselt muundatud autoloogsetest rakkudest. Waskyra olemus on selline, et tavapäraseid farmakokineetika, imendumise, leviku, metabolismi ja eliminatsiooni uuringuid ei kohaldata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Waskyra olemuse tõttu ei olnud standardne toksikoloogiline hindamine kohaldatav ning tavapäraseid mutageensuse, kantserogeensuse ning reproduktiiv- ja arengutoksilisuse uuringuid ei ole tehtud.

Waskyra farmakoloogiat, toksikoloogiat ja genotoksilisust hinnati *in vitro* ja *in vivo*. WAS-i lentiviirusvektori ülesehituse ja muude koostoides valkude koosesinemise tõttu ei ole WAS-valk üleekspressioonist isegi juhul, kui vektori koopiate arv on suur. Seetõttu ei ole täheldatud valgu üleekspressioonist tingitud toksilisust.

Toksilisusuuringud tehti *in vivo* kahe erineva väljalülitatud WAS-geeniga hiirte mudeliga, kellele siirdati WAS lentiviirusvektoriga transdukeeritud Lin⁻ rakke. Uuringud näitasid lümfikudede normaalset siirdumist, diferentseerumist ja pesastumist ilma kõrvaltoimete kliiniliste tunnuste, suremuse ja patoloogiliste muutusteta, mis olid seotud WAS lentiviirusvektori integratsiooniga. Kummaski mudelis ei täheldatud toksilist toimet ega tumorigeneesi.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dimetüülsulfoksiid
Naatriumkloriid

Humaanalbumiini lahus

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

6 kuud.

Pärast sulatamist kuni 2 tundi toatemperatuuril (20...25 °C). Ravimeid, mille koostis on 2×10^6 rakku/ml, tohib toatemperatuuril hoida maksimaalselt 45 minutit.

6.4 Säilitamise eritingimused

Waskyra infusioonikotte peab säilitama vedela lämmastiku aurufaasis (< -130 °C) ja need peavad jääma külmutatuks hetkeni, kuni patsient on raviks valmis. See tagab patsiendile elujõuliste rakkude manustamise.

Hoidke infusioonikotte metallkarpides. Ärge eemaldage infusioonikoti välispakendit enne sulatamist. Pärast sulatamist ei tohi uuesti külmutada.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi sulatamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kahe süsteavaga 50 ml etüleenvinüülatsetaadist (EVA) infusioonikott EVA-st välispakendis ja metallkarbis.

Waskyra transporditakse tehasest ravikeskuse lattu krüokonteineris, mis võib sisaldada ühe patsiendi jaoks mitut metallkarpi.

Iga metallkarp sisaldab üht Waskyra infusioonikotti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb jälgida ettevaatusabinõusid.

Waskyrat peab hoonesiseselt transportima purunemis- ja lekkekindlates suletud konteinerites.

- See ravim sisaldab inimese geneetiliselt muundatud vererakke. Waskyrat käsitsevad tervishoiutöötajad peavad rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid, kaitseriietust ja -prille), et vältida nakkushaiguste võimalikku levikut.
- Waskyrat peab hoidma pidevalt temperatuuril < -130 °C, kuni koti sisu sulatatakse infusiooniks.

Manustatava annuse kindlaksmääramine

- Infusioonikoguse peab määrama hoolikalt, arvestades patsiendi vanust ja kehamassi. Kui manustatava Waskyra annuseks on vaja mitut kotti, tuleb enne infusiooni tagada, et infundeeritava ravimi kogus vastab soovitatavale DMSO kogusele, st manustatava DMSO kogus peab olema $< 1\%$ patsiendi hinnangulisest plasmamahust. Seetõttu peab Waskyra maksimaalne manustatav kogus olema $< 20\%$ patsiendi hinnangulisest plasmakogusest (vt lõik 4.4).

Infusiooni ettevalmistamine

- Patsiendil võib vaja minna mitut infusioonikotti. Iga infusioonikott on välispakendis, mis on pakendatud metallkarpi.
- Infusioonikotte peab hoidma metallkarpides välispakendis vedela lämmastiku aurufaasis temperatuuril $< -130\text{ °C}$ kuni sulatamise ja infusioonini.
- Pidage arvet kõigi infusioonikottide üle ja veenduge, et kõikides infusioonikottides oleva ravimi kõlblikusaeg kehtib.

Kontrollimine enne sulatamist

- Ärge võtke metallkarpi krüokonteinerist välja ega sulatage Waskyrat enne, kui patsient on infusiooniks valmis. Waskyrat sisaldavate infusioonikottide sulatamis- ja infusiooniga tuleb koordineerida. Kinnitage eelnevalt infusiooniaeg ja määrake sulatamise algusaeg selliselt, et ravim on infundeerimiseks kasutatav, kui patsient on valmis.
- Avage metallkarp ja veenduge enne sulatamist, et välispakend ja infusioonikott on terved. Kui infusioonikott on kahjustatud, järgige kohalikke juhiseid inimpäritolu biojäätmete käitlemise kohta ja võtke viivitamatult ühendust ravimi müügiloa hoidjaga.
- Enne Waskyra sulatamist peab kontrollima, et patsiendi isik vastab pakendi etiketil ja kaasasoleval teabelehel (LIS) olevatele unikaalsetele patsiendiandmetele. Waskyra on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks. Ärge sulatage ega infundeerige Waskyrat, kui infusioonikotil oleval patsiendispetsiifilisel etiketil esitatud teave ei vasta konkreetsele patsiendile. Manustatavate infusioonikottide koguarvu peab kinnitama ka patsiendispetsiifilise teabe alusel, mis on partii teabelehel (LIS).

Sulatamine

- Kui olete infusioonikoti ettevaatlikult metallkarbist välja võtnud, sulatage see kontrollitavas sulatusseadmes kinnises välispakendis 37 °C juures, kuni infusioonikotis pole enam jääd näha.
- Pärast sulatamise lõppu tuleb kott kohe sulatusseadmest välja võtta. Et ravimi elujõulisus oleks pärast sulatamist tagatud, on soovitatav manustada Waskyra kohe. Manustamine peab toimuma 2 tunni jooksul pärast sulamist.
- Avage välispakend ettevaatlikult ja võtke välja infusioonikott, mida tuleb hoida kuni infusioonini toatemperatuuril ($20\ldots 25\text{ °C}$). Rakkude resuspendeerimiseks masseerige infusioonikotti ettevaatlikult. Infusioonikoti sisu tuleb kontrollida võimalike nähtavate rakukogumite suhtes. Väikesed rakumaterjali klombid tuleb hajutada ettevaatlikult käsitsi segades. Ärge raputage kotti.
- Infusioonikotti ei tohi enne infusiooni pesta, tsentrifuugida ja/või uues keskkonnas resuspendeerida ning sellest ei tohi proove võtta.
- Waskyrat ei tohi kiiritada, sest see võib ravimi inaktiveerida.
- Kui patsiendi raviannuseks on määratud mitu infusioonikotti, tohib järgmise koti üles sulatada alles pärast kogu eelmise koti sisu infundeerimist.

Manustamine

- Waskyrat tuleb manustada veeniinfusioonina tsentraalse veenikateetri kaudu vastavalt rakuteraapiaravimite manustamise standardprotseduuridele.
- Soovitatav manustamiskomplekt koosneb $200\text{ }\mu\text{m}$ filtriga vereülekandesüsteemist.
- Ravimi maksimaalse elujõulisuse säilitamiseks tuleb iga kott infundeerida raskusjõu mõjul pärast ülessulatamist 2 tunni jooksul, võimalikud katkestused kaasa arvatud.
- Maksimaalne infusioonikiirus on 5 ml/kg/h ja iga koti sisu tuleb infundeerida ligikaudu 30 minuti jooksul.
- Kui vaja on mitu Waskyra kotti, tuleb korraga sulatada üks ravimikott.

- Patsiente, kes ei ole varem DMSO-ga kokku puutunud, tuleb tähelepanelikult jälgida. Elulisi näitajaid (vererõhk, pulss ja hapnikuküllastatus) ja mis tahes sümptomite tekkimist tuleb jälgida kuni 3 tunni jooksul pärast infusiooni.
- Infusiooni lõpus loputage kogu infusioonikotti ja sellega ühendatud ülekandesüsteemi jäänud Waskyra 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, et tagada patsiendile võimalikult paljude rakkude ülekanne. Infusioonikoguse peab määrama hoolikalt, arvestades patsiendi vanust ja kehamassi.

Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

- Kasutamata ravimpreparaadid ja kõik Waskyraga kokku puutunud materjalid (tahked ja vedeljäätmed) tuleb käidelda ja hävitada kui potentsiaalselt nakkusohtlikud jäätmed kooskõlas inimpäritolu materjalide käitlemise kohalike nõuetega.

Juhuslik kokkupuude

- Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikke nõudeid. Potentsiaalselt Waskyraga kokku puutunud tööpinnad ja materjalid peab puhastama sobiva desinfitseeriva vahendiga.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rooma
Italia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1996/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu..>

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Waskyra igas liikmesriigis turule laskmist peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima lapsevanemate/hooldajate ja tervishoiutöötajate teabematerjalide sisu ja vormi, piiratud retsepti alusel väljastamise üksikasjad ning kontrollitud juurdepääsu / nõusoleku vormi, sealhulgas teabevahendid, jaotamise korra ja kava kõik muud aspektid.

Tervishoiutöötajatele suunatud teabe- ja ohutusnõuannete materjalides rõhutatakse tervishoiutöötajate jaoks olulisi Waskyra riske koos juhiste, kuidas neid riske minimeerida, sh leukeemia/lümfoomi või elundite pahaloomuliste soliidtuumorite võimalikku riski, ning vajadust jälgida ravitud patsiente onkogeensete muutuste, leukeemia, lümfoomi või elundite pahaloomuliste soliidtuumorite tunnuste ja sümptomite suhtes ning teavitada neid seire ja pikaajaliste järelmeetmete tähtsusest.

Vanemate/hooldajate teabematerjalis on märgitud, mis meetmeid võtta, millal ja kuidas pöörduda kõrvalnähtude, sümptomite või probleemide korral eriarsti poole, kuidas teatada ravimi kõrvaltoimetest ning kui oluline on korrapärane ja pikaajaline jälgimine.

Müügiloa hoidja peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Waskyrat turustatakse, rakendatakse süsteemi, mille eesmärk on kontrollida ravimi levitamist rohkem, kui on tagatud tavapäraste riskivähendusmeetmetega.

Enne ravimi määramist, tootmist, väljastamist ja kasutamist peavad olema täidetud järgmised nõuded:

- Waskyrat võib saada üksnes müügiloa hoidja poolt kvalifitseeritud ravikeskuste kaudu, et tagada patsiendi rakkude ja toodetud ravimi jälgitavus haigla ja tootmiskoha vahel.
- Waskyrat manustatakse spetsialiseerunud siirdamiskeskuses arstide poolt, kellel on varasem kogemus Wiskotti-Aldrichi sündroomiga patsientide ravis ning autoloogsete CD34⁺ *ex vivo* geeniteraapia ravimite kasutamises.
- Enne ravi alustamist on vaja täita ravimi kasutamisega nõusoleku vorm.
- Ravikeskused valitakse koostöös asjakohaste riiklike tervishoiuasutustega.
- Tervishoiutöötajad saavad keskuse kvalifikatsiooniprotsessi raames koolitusi, mis käsitlevad teabe- ja ohutusnõuannete materjale arstidele.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Loa saamisele järgnevad sekkuvad ohutusuuringud (<i>post-authorisation safety study</i> , PASS): Et paremini iseloomustada Waskyra pikaajalist ohutust ja efektiivsust Wiskotti-Aldrichi sündroomiga 6 kuu vanustel ja vanematel patsientidel, kellel on WAS-geeni mutatsioon, kellel vereloome tüvirakkude siirdamine on asjakohane ja kellel puudub sobiva inimese leukotsüütide antigeeniga seotud vereloome tüvirakkude doonor, viib müügiloa hoidja läbi müügiloa saamise järgse sekkuva uuringu ja esitab selle tulemused vastavalt kokkulepitud protokollile.	Lõplik riigipõhine soovitus: 31. detsember 2046

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

METALLKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Waskyra 2...10 × 10⁶ rakku/ml infusioonidispersioon
etuvetidigeenautotemtseel (CD34⁺ rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Ravim sisaldab inimvererakke.

Üks patsiendipõhine infusioonikott sisaldab etuvetidigeenautotemtseeli partiist sõltuvas kontsentratsioonis autoloogsete CD34⁺ rakkudega rikastatud rakupopulatsiooni, mis sisaldab vereloome tüvi- ja eellasrakke, mida on *ex vivo* transdutseeritud inimese Wiskotti-Aldrichi sündroomi (WAS) geeni kodeeriva lentiviirusvektoriga.

Iga 10...20 ml infusioonikott sisaldab 2...10 × 10⁶ rakku/ml.

3. ABIAINED

Sisaldab ka dimetüülsulfoksiidi, humaanalbumiini lahust ja naatriumkloriidi. Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon

Üks 10...20 ml infusioonikott

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast sulamist: 2 tundi toatemperatuuril (20...25 °C)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmutatult (< -130 °C). Hoidke infusioonikotti enne sulatamist ja manustamist metallkarbis. Ärge eemaldage infusioonikoti välispakendit enne sulatamist. Pärast sulatamist ei tohi uuesti külmutada.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimi või jäätmematerjali peab hävitama vastavalt inimpäritolu jäätmete käitlemise kohalikele suunistele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rooma
Italia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1996/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

DIN:
Samasusahela ID:
SEC:
Lot:
Koti ID:

Infusioonikottide arv ja CD34⁺ rakkude arv konkreetse patsiendi kohta vt teabeleht.

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

Ei kohaldata.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (KOTT)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Waskyra 2...10 × 10⁶ rakku/ml infusioonidispersioon
etuvetidigeenautotemtseel (CD34⁺ rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Ravim sisaldab inimvererakke.

Üks patsiendipõhine infusioonikott sisaldab etuvetidigeenautotemtseeli partiist sõltuvas kontsentratsioonis autoloogsete CD34⁺ rakkudega rikastatud rakupopulatsiooni, mis sisaldab vereloome tüvi- ja eellasrakke, mida on *ex vivo* transdutseeritud inimese Wiskotti-Aldrichi sündroomi (WAS) geeni kodeeriva lentiviirusvektoriga.

Iga 10...20 ml infusioonikott sisaldab 2...10 × 10⁶ rakku/ml

3. ABIAINED

Sisaldab ka dimetüülsulfoksiidi, humaanalbumiini lahust ja naatriumkloriidi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon

Üks 10...20 ml infusioonikott

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast sulamist: 2 tundi toatemperatuuril (20...25 °C)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida ja transportida külmutatult (< -130 °C). Hoidke infusioonikotti enne sulatamist ja manustamist metallkarbis. Ärge eemaldage infusioonikoti välispakendit enne sulatamist. Pärast sulatamist ei tohi uuesti külmutada.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab inimvererakke. Kasutamata ravimi või jäätmematerjali peab hävitama vastavalt inimpäritolu jäätmete käitlemise kohalikele suunistele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rooma
Italia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1996/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

DIN:
Samasusahela ID:
SEC:
Lot:
Koti ID:

Infusioonikottide arv ja CD34⁺ rakkude arv konkreetse patsiendi kohta vt teabeleht.

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

INFUSIOONIKOTT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Waskyra 2...10 × 10⁶ rakku/ml infusioonidispersioon
etuvetidigeenautotemtseel (CD34⁺ rakud)
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Kõlblikkusaeg pärast sulamist: 2 tundi toatemperatuuril (20...25 °C)

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Lot:
DIN:
SEC:
Koti ID:
Päritoluriigi ID

Infusioonikottide arv ja CD34⁺ rakkude arv konkreetse patsiendi kohta vt teabeleht.

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10...20 ml rakudispersiooni koti kohta.

6. MUU

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA MÄRGITUD IGA PATSIENDI TEABELEHEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Waskyra 2...10 × 10⁶ rakku/ml infusioonidispersioon
etuvetidigeenautotemtseel (CD34⁺ rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Autoloogsete CD34⁺ *ex vivo* rakkudega rikastatud populatsioon, mis sisaldab vereloome tüvi- ja eellasrakke, mida on transdutseeritud inimese Wiskotti-Aldrichi sündroomi (WAS) geeni kodeeriva lentiviirusvektoriga.

3. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI NING RAVIMI ANNUS

TEAVE TARNITUD PARTII(DE) KOHTA

Tarnesse kuuluvad järgmised partiid:

Partii number	Koti ID	Dispersiooni kogus infundeerimiseks (ml)	Tugevus (× 10 ⁶ rakku/ml)	Kokku CD34 ⁺ rakke (× 10 ⁶)	Kehtivusaja lõppkuupäev (PP-KK-AAAA)

Kottide koguarv:

CD34⁺ rakkude koguarv (×10⁶):

Tarnitud annus (arvutatud rakkude kogumise ajal patsiendi kehamassi põhjal) on:

× 10⁶ CD34⁺ rakku/kg

Väikseim soovitatav Waskyra annus on 7 × 10⁶ CD34⁺ rakku/kg. Kliinilistes uuringutes on manustatud annuseid kuni 31 × 10⁶ CD34⁺ rakku/kg.

Infundeeritava annuse määrab raviarst tarnitud CD34⁺ rakkude koguarvu ja patsiendi ravieagse kehamassi põhjal, arvestades, et manustada tuleb iga koti kogu sisu.

Kui kasutatakse mitut Waskyra kotti, tuleb enne infusiooni tagada, et preparaadi kogus infundeeritakse kooskõlas soovitatava **DMSO piirmääraga**, st kogu manustatava DMSO kogus peab jääma < 1 % patsiendi hinnangulisest plasmakogusest.

Seetõttu peab manustatava Waskyra maksimaalne kogus olema < 20% patsiendi hinnangulisest plasmamahust.

4. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

5. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Hoidke see dokument alles ja kättesaadavana Waskyra manustamise ettevalmistamisel.

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

6. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

HOIDMISE JA KASUTAMISE JUHISED

Hoida ja transportida külmutatult ($< -130\text{ °C}$). Hoidke infusioonikotti enne sulatamist ja manustamist metallkarbis. Ärge eemaldage infusioonikoti välispakendit enne sulatamist. Pärast sulatamist ei tohi uuesti külmutada.

Säilivusaeg: 6 kuud temperatuuril $< -130\text{ °C}$. Kõlblikkusaeg pärast sulamist: 2 tundi toatemperatuuril ($20\ldots 25\text{ °C}$)

7. KÕLBLIKKUSAEG JA MUU PARTIISPETSIIFILINE TEAVE

Teave on esitatud eespool lõigu 3 tabelis.

8. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab inimvererakke. Kasutamata ravimi või jäätmematerjali peab hävitama vastavalt inimpäritolu jäätmete käitlemise kohalikele suunistele.

9. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Samasusahela ID:

Kehamass esimese kogumise ajal (kg):

DIN:

SEC:

10. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rooma
Itaalia

11. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1996/001

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: Teave patsiendile või hooldajale

Waskyra 2...10 × 10⁶ rakku/ml infusioonidispersioon etuvetidigeenautotemtseel

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne kui teie lapsele hakatakse seda ravimit andma, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Teie arst või meditsiiniõde annab patsiendi hoiatuskaardi, mis sisaldab olulist ohutusteavet teile Waskyraga tehtava ravi kohta. Lugege seda hoolikalt ja järgige juhiseid.
- Kandke patsiendi hoiatuskaarti alati kaasas ja näidake seda iga kord arstile või meditsiiniõele, kui neid külastate või kui lähete haiglasse.
- Selles teabelehes esitatud teave on suunatud teile või teie lapsele, kuid teabelehes kasutatakse lihtsalt vormi „teie“.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Waskyra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Waskyra kasutamist
3. Kuidas Waskyrat valmistatakse ja manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Waskyrat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Waskyra ja milleks seda kasutatakse

Waskyra on geeniteraapia ravim, mis sisaldab toimeainet etuvetidigeenautotemtseeli. Geeniteraapia ravimi toime seisneb geeni toimetamises organismi eesmärgiga parandada geneetilist defekti. See ravim on valmistatud spetsiaalselt teie jaoks teie enda vereloomerakkudest.

Waskyrat kasutatakse raske haiguse Wiskotti-Aldrichi sündroomi (WAS) raviks 6 kuu vanustel ja vanematel patsientidel, kellel on WAS-geeni mutatsioon ja kellele sobib vereloome tüvirakkude siirdamine ning juhul, kui pereliikmete seas ei leidu sobivat doonorit siirataivate vereloome tüvirakkude annetamiseks. Vereloome tüvirakud on ebaküpsed rakud, mis võivad areneda igat liiki vererakkudeks, näiteks leukotsüütideks, erütrotsüütideks või trombotsüütideks (vere hüübimist soodustavad vererakud).

Wiskotti-Aldrichi sündroomiga inimestel on WAS-valgu tootmist juhtivas geenis mutatsioon (muutus). WAS-valk aitab leukotsüütidel (vere valgeliblel) infektsioonide vastu võitlemisel liikuda ja õigesti toimida ning trombotsüütidel õigesti verejooksu peatada. Geeni mutatsioon toob kaasa defektse WAS-valgu või selle puudumise. See võib põhjustada eluohtlikke tüsistusi, näiteks verejookse ja infektsioone.

Waskyrat valmistatakse teie enda vereloome tüvirakkudest, mida muudetakse laboris viiruse abil. Viirust on muudetud nii, et see ei saa organismis levida, kuid suudab viia vereloome tüvirakkudesse WAS-geeni õige koopia. Modifitseeritud vereloome tüvirakud manustatakse infusiooni teel patsiendile

tagasi ja need võivad tekitada vererakke, mis suudavad toota WAS-valku, mis eeldatavasti leevendab haigust.

Kui teil on küsimusi, kuidas Waskyra toimib või miks see ravim on teile määratud, pöörduge oma arsti poole.

2. Mida on vaja teada enne Waskyra kasutamist

Teile ei tohi manustada Waskyrat

- - kui olete selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline; kui arvate, et võite olla allergiline, küsige arstilt nõu;
- - kui olete varem saanud vere tüvirakkudest tehtud geeniteraapiat või teile on tehtud allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine, mille puhul on leitud doonoripäritoluga jääkrakke.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Waskyra kasutamist

Arst

- kontrollib teie kopse, südant, neere, maksa, aju, nahka, kilpnääret ning elutähtsaid näitajaid, näiteks vererõhku; enne ravi on vaja teha üldine arstlik läbivaatus;
- otsib infektsiooninähte: kõik infektsioonid tuleb enne Waskyra manustamist ravida;
- kontrollib teid B-hepatiidi, C-hepatiidi, inimese T-rakkude lümfotroopse viiruse (*human T-cell lymphotropic virus*, HTLV), HIV või mükoplasmaintfektsiooni suhtes; kui teil on aktiivne infektsioon, võidakse ravi Waskyraga edasi lükata või katkestada;
- kontrollib teie luuüdi, veendumaks, et teil ei ole leukeemia või müelodüsplaasia nähte (haigus, mille korral luuüdis ei teki piisavalt terveid vererakke või trombotsüüte). Kui teil esineb nende seisundite nähte, võivad need takistada Waskyraga ravi alustamist.

Enne ravi Waskyraga

- Teoreetilise nakkusohu tõttu kontrollitakse enne ravimi manustamist Waskyrat, et tagada nakkuslike mikroobide puudumine. Arstid ja õed jälgivad kogu infusiooni ajal infektsiooninähte, nt palavikku, külmavärinaid, higistamist, väsimust, kurguvalu jne ning määravad vajaduse korral ravi. Sümptomite tekke korral pidage nõu arstiga.

Kui teile manustatakse Waskyrat

- Rakupõhiste ravimite, nt Waskyra teavet peab säilitama haiglas 30 aastat. Säilitatakse teie nimi ja teile manustatud Waskyra partii number.

Pärast ravi Waskyraga

- Pärast Waskyra manustamist jälgitakse teid korrapäraste vereanalüüside abil. See hõlmab immunoglobuliinideks nimetatavate antikehade mõõtmist veres. Kui immunoglobuliini tase on madal, võib teil olla vaja immunoglobuliini asendusravi. Arst arutab seda vajaduse korral teiega.
- Infektsioonide vältimiseks ja ravimiseks, eelkõige konditsioneeriva ravi järgse neutroopenia ajal, võidakse teile manustada infektsioonivastaseid (antibakteriaalseid, seen-, viirusvastaseid) preparaate. Haiglaravi ajal tuleb kasutada infektsioonitõrjemeetmeid ja isoleerimisprotseduure vastavalt kohalikele standarditele.

- Tsütomegaloviiruse, Epstein-Barri viiruse, lihtohatise ja adenoviiruse viiruskoormus määratakse kord nädalas perifeersest verest kuni 90. päevani. Korduva negatiivse tulemuse korral võib testimisintervalli pärast 90. päeva pikendada. Kui olete tsütomegaloviiruse suhtes positiivne, manustatakse ennetavat ravi gantsükloviiri, valgantsükloviiri või foskarnetiga vastavalt kohalikele standarditele.
- Teil võib esineda vererakkude arvu järsk vähenemine, sealhulgas neutrofiilide arvu oluline vähenemine mitme nädala jooksul pärast konditsioneerivat ravi ja Waskyra infusiooni. Seetõttu tuleb teid sageli jälgida täisvereanalüüsi abil vähemalt 6 nädalat pärast infusiooni või kuni verelooma taastumiseni ning infektsioone tuleb ravida vastavalt standardsuunistele ja meditsiinilisele hinnangule. Kui teil esinevad väsimus ja nõrkus, infektsioonid ning kergesti tekkivad verevalumid ja verejooksud, pidage nõu arstiga. Toetav kiiritatud punaliblede ja vereliistakute ülekannet tuleb teha meditsiinilise hinnangu ja meditsiinasutuse tavade kohaselt.
- Oluline risk pärast Waskyra infusiooni võib olla rakkude siirdumise ebaõnnestumine. Neutrofiilide arvu püsiva vähenemise korral tuleb alustada kasvufaktori (granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor) kasutamist, et stimuleerida luuüdi taastumist. Kasvufaktorit võib meditsiinilisele hinnangule tuginedes ka varem kasutama hakata. Kui siirdumise ebaõnnestumine ja neutrofiilide vähesus püsivad granulotsüütide kolooniat stimuleeriva faktori kasutamisest hoolimata, on soovitatav manustada transdutseerimata autoloogseid tüvirakke.
- Pärast ravi võidakse teil paluda osaleda järeluuringus kuni 15 aastat, et paremini tundma õppida Waskyra pikaajalist toimet.
- Kui vajate enne või pärast Waskyra manustamist vereülekannet, tuleb teile manustatavaid veretooteid kiiritada. See tähendab, et lümfotsüütideks nimetatavaid vere valgeliblesid on vähendatud, et minimeerida vereülekandereaktsiooni ohtu. Arst jälgib teid igasuguse vereülekandereaktsiooni suhtes.
- Uue geeni sisestamine tüvirakkudesse võib suurendada verevähi, näiteks leukeemia (vere valgeliblede vähk) ja lümfoomi (lümfotsüütide ehk organismi kaitsemehhanismides osalevate vere valgeliblede vähk) riski. Kuigi kliinilistes uuringutes ei ole selle kohta veel tõendeid, on see ravimi olemuse tõttu siiski võimalik. Pärast ravi jälgib arst teid leukeemia, lümfoomi või elundite pahaloomulise soliidtuumori nähtude suhtes.
- Waskyra valmistamisel kasutatakse viirusosi, mida on muundatud nii, et need ei saa põhjustada infektsiooni. See võib põhjustada valepositiivse HIV-testi tulemuse. HIV-nakkuse välistamiseks võib vajaduse korral kasutada spetsiifilisemaid teste.
- Waskyra toimeaine võib ajutiselt erituda vere, sperma, rinnapiima või kehaliste jäätmete kaudu. Seda protsessi nimetatakse viiruse eritumiseks. Pärast ravi Waskyraga ei saa te seega annetada verd, verekomponente (plasma), elundeid, kudesid ega rakke.

Kui ravi Waskyraga ei ole võimalik lõpule viia

Waskyra tootmine ei pruugi olla edukas, kui verest kogutud tüvirakkude kogus ei ole piisav või kui pärast tüvirakkude kogumist tekib raskusi ravimi valmistamisel. Sellisel juhul võidakse teil paluda tüvirakkude kogumist korrata, kui see on teostatav, või teile võidakse pakkuda muud ravi.

Enne Waskyra manustamist antakse teile teie luuüdis olevate rakkude eemaldamiseks konditsioneeriva ravi ravimit, et Waskyras olevatele muudetud geeniga tüvirakkudele teie luuüdis paremini kinnitumiseks ruumi teha.

Kui Waskyrat ei saa manustada pärast konditsioneerivat ravi või kui modifitseeritud tüvirakud ei kohane teie organismis, võib arst teile infusioonina manustada eelnevalt kogutud varumaterjalist

päästerakke (vt ka lõik 3 „*Kuidas Waskyrat manustatakse*“). Päästerakkudele ei ole lisatud toimivat WAS-geeni ja need ei tooda WAS-valku. Lisateabe saamiseks pöörduge arsti poole.

Waskyra ohutus ja efektiivsus alla 6 kuu vanustel patsientidel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad ja Waskyrat ei tohi manustada alla 6 kuu vanustele patsientidele.

Muud ravimid ja Waskyra

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, sh käsimüügiravimeid.

- HIV-infektsiooni ravimeid ei tohi manustada vähemalt üks kuu enne mobiliseerivate ravimite manustamist ning vereproove ei tohi anda vähemalt 7 päeva pärast Waskyra infusiooni, sest need ravimid võivad mõjutada Waskyra tootmist ja varajast toimimist.
- Teile ei tohi manustada **elusvaktsiine** 6 nädalat enne Waskyra manustamist ettevalmistavat konditsioneerivat ravi ega pärast ravi, kuni teie immuunsüsteem (organismi kaitsesüsteem) on taastumas.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Waskyra ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Rasedus ja imetamine

Ravi ei tohi kasutada raseduse ajal konditsioneeriva ravi ravimi võimalike toimete tõttu. Waskyra toime rasedatel ei ole teada. Pidage pärast Waskyra saamist raseduse osas nõu oma arstiga.

Kui jääte pärast Waskyraga tehtud ravi rasedaks või arvate end olevat rase, pidage viivitamata nõu arstiga.

Kui olete rasestumisvõimeline naine, tehakse teile enne mobiliseerimise ja konditsioneeriva ravi alustamist rasedustest, tagamaks, et te ei ole rase.

Rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Kui olete rasestumisvõimeline naine või eostamisvõimeline mees, peate alates mobiliseerimisravi algusest ja vähemalt 6 kuud pärast Waskyra manustamist kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit (rasestumisvastane vahend). Küsige arstilt, millised rasestumisvastased vahendid teile sobivad.

Imetamine

Imetamine tuleb konditsioneeriva ravi ajaks katkestada ravimi võimalike toimete tõttu. Ei ole teada, kas Waskyra koostisosad võivad jõuda rinnapiima.

Arst arutab teiega imetamise kasulikkust imikule ja raviga kaasnevaid võimalikke riske.

Meeste ja naiste viljakus

Pärast konditsioneerivat ravi ei pruugi teil olla võimalik rasestuda või last eostada. Arutage oma valikuvõimalused enne ravi arstiga läbi. See võib hõlmata sugurakkude (nt munarakkude, sperma) säilitamist hilisemaks kasutamiseks.

Waskyra sisaldab naatriumi ja dimetüülsulfoksiidi (DMSO)

Ravim sisaldab 35...560 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes annuses. See on võrdne 2%...28 %-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Maksimaalset soovitatud ööpäevast kogust täiskasvanutel 2 g päevas tuleks vähendada, võttes arvesse laste energiavajadust võrreldes täiskasvanute energiavajadusega.

Ravim sisaldab 55 mg/ml DMSO-d (külmutatud rakkude säilitamiseks kasutatav aine), mis võib põhjustada äkilisi raskeid allergilisi reaktsioone. Arst või meditsiiniõde peab teid hoolikalt jälgima infusiooni ajal ja pärast infusiooni iga tunni järel 3 tunni jooksul mis tahes reaktsioonide suhtes.

3. Kuidas Waskyrat valmistatakse ja manustatakse

Kuna Waskyrat valmistatakse teie enda vereloome tüvirakkudest, kogutakse teie verd ravimi valmistamiseks umbes 2...3 kuud enne ravi. Tüvirakke saab koguda veeniverest. Lisateabe saamiseks pöörduge arsti poole.

Kui tüvirakud kogutakse verest:

- Enne Waskyra manustamist manustatakse teile kahte liiki ravimeid:
 - **mobiliseerivat ravimit**, et viia vere tüvirakud luuüdist vereringesse;
 - **konditsioneeriva ravi ravimeid**, et tekitada luuüdis ruumi uutele tüvirakkudele, mida teile manustatakse.

Lisateave on nende ravimite pakendi infolehel.

(Lisateabe saamiseks nende ravimite, sh võimalike kõrvalnähtude kohta vt lõik 3 „*Kuidas Waskyrat valmistatakse ja manustatakse*“ ja lõik 4 „*Võimalikud kõrvaltoimed*“.)

- Vere tüvirakkude kogumine toimub ajutiselt paigutatud tsentraalse veenikateetri kaudu. Tsentraalne veenikateeter on õhuke ja painduv voolik, mille arst sisestab suurde veeni, et pääseda ligi vereringele. Enne konditsioneeriva ravi alustamist paigaldatakse teine kateeter, et võimaldada Waskyra ja muude ravimite infusiooni ning analüüsiks vere võtmist. Kateetri sisestamisel võivad tekkida kõrvalnähtud, näiteks infektsioonid või verejooks, kuigi kõigil neid ei teki. Arst ja meditsiiniõded jälgivad võimalikke tüsistusi.
- Kõigepealt antakse teile nn mobiliseerivat ravimit, et viia vere tüvirakud luuüdist vereringesse (vt lõik 2 „*Hoiatused ja ettevaatusabinõud*“).
- Seejärel kogutakse vere tüvirakke seadmega, mis eraldab verekomponendid (*afereesiseade*). Waskyra valmistamiseks piisava hulga vere tüvirakkude kogumiseks võib kuluda rohkem kui 1 päev.

Verest kogutud tüvirakud jagatakse kaheks:

- **varumaterjal**, mis külmutatakse ja hoiustatakse, et manustada see päästetüvirakkudena, kui Waskyrat ei saa manustada või see ei toimi (vt lõik 2, „*Kui ravi Waskyraga ei ole võimalik lõpule viia*“).
- **ravimaterjal**, mis antakse tootjale Waskyra valmistamiseks, viies WAS-geeni toimiva koopia materjalis sisalduvatesse tüvirakkudesse.

Kuidas Waskyrat manustatakse

- Waskyrat manustab seda tüüpi ravimi kasutamise koolitusega arst kvalifitseeritud ravikeskuses.

- Waskyrat manustatakse tsentraalse veenikateetri kaudu veeni tilgutamise teel (veeninfusioonina). On võimalik, et manustatakse rohkem kui üks ravimikott.
- Arst veendub, et kõik Waskyra infusioonikotid sisaldavad teilt kogutud materjalist valmistatud ravimit.
- Ravi Waskyraga on ühekordne. Seda ravimit ei manustata teile uuesti.

Millal	Mis juhtub	Miks
Umbes 2 kuud enne Waskyra infusiooni	Mobiliseerivaid ravimeid manustatakse subkutaanse süstena 4...6 päeva jooksul	Vere tüvirakkude luuüdist vereringesse viimiseks
Umbes 2 kuud enne Waskyra infusiooni	Mobiliseeritud verd kogutakse 2...3 päeva jooksul	Waskyra valmistamiseks vajalike vere tüvirakkude saamiseks. Osa kogutud tüvirakkudest säilitatakse eraldi, et neid saaks vajaduse korral kasutada päästerakkudena.
Umbes 3 nädalat enne Waskyra infusiooni	Ravimit nimetusega rituksimab manustatakse üks kord veeni kateetri kaudu	Vere valgeliblede arvu vähendamiseks, mis tekitab teie organismi vastu suunatud antikehi, ning et aidata geeniga korrigeeritud rakkudel pärast Waskyra infusiooni taastuda
5 ööpäeva enne Waskyra infusiooni	Haiglas manustatakse 2...3 päeva jooksul kateetri kaudu veeni kaht konditsioneeriva ravi ravimit (busulfaan ja fludarabiin)	Luuüdi raviks ettevalmistamiseks. Need ravimid hävitavad luuüdirakke, nii et neid saab asendada Waskyras sisalduvate geeniga korrigeeritud rakkudega
15...30 minutit enne Waskyra infusiooni	Võidakse manustada ravimit nimega antihistamiin	See aitab vältida allergilist infusioonireaktsiooni.
Waskyra infusiooni alustamine	Waskyrat manustatakse veeni tilgutamise teel (veeninfusioon). See toimub haiglas ja kestab umbes 30 minutit iga infusioonikoti kohta. Kottide arv on patsientidel erinev.	Õiget WAS-geeni sisaldavate tüvirakkude süstimiseks vereringesse, mis viib need üle luuüdisse
Pärast Waskyra infusiooni	Jäate haiglasse umbes 4...8 nädalaks.	Taastumiseks. Teid jälgitakse kontrollimaks, kas ravi toimib, ning teile antakse abi võimalike kõrvaltoimete korral, kuni arst leiab, et teie lahkumine haiglast on ohutu

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Waskyraga tehtud kliinilistes uuringutes ei ole ravimile endale kõrvaltoimeid omistatud. Samas võivad ravimi saamiseks vajalikud menetlused ja ravimid koos teie haigusseisundiga põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi neid ei teki kõigil.

Masked kõrvaltoimed – pöörduda kohe arsti poole

Pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda järgmistest sümptomitest (need võivad olla rasked):

Mitme järgmise sümptomi kombinatsioon: palavik ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), külmavärinad, köha, raskendatud hingamine, kiire pulss, segasus, väga halb enesetunne. See võib viidata rasketele infektsioonidele (sh *Aspergilluse*-tekkesele infektsioonile), sepsisele (sh *Pseudomonase*-tekkene sepsis) või aspiratsioonipneumooniale – pöörduge kohe arsti poole.

Ebatavalised verevalumid või verejooks, kahvatu nahk, äärmuslik väsimus, segasus, vähenenud urineerimine või jalgade/pahklude turse võivad viidata vere hüübimisele väikestes veresoontes, nn trombootilisele mikroangiopaatialle – pöörduge viivitamata arsti poole.

Mao-/kõhuvalu, turse, äkiline kaalutõus, naha või silmade kollasus (ikterus) ja tume uriin viitavad raskele maksahaigusele (veno-oklusiooniline maksahaigus), mis võib tekkida pärast konditsioneeriva ravi ravimite manustamist – pöörduge kohe arsti poole.

Seedetrakti ülaosa verejooks: veriokse või kohvipaksu meenutava materjali oksendamine, must tõrvjas väljaheide, minestus- või peapööritustunne – pöörduge kohe arsti poole.

Rasked ülitundlikkusreaktsioonid (allergilised reaktsioonid), mis võivad hõlmata šokki: lööve või nõgestõbi, sügelus, õhetus, huulte, nää, keele või kurgu turse, vilistav hingamine või hingamisraskused, pearinglus või minestamine – pöörduge kohe arsti poole.

Vereülekanereaktsioon (vereülekanne ajal või pärast seda): palavik või külmavärinad, raskendatud hingamine, rindkere/seljavaalu, tume uriin – pöörduge kohe arsti poole.

Muud kõrvaltoimed (loetletud sageduse järgi, alustades kõige sagedamast)

Väga sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

Stomatiit (valulikkus või haavandid suus)

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

Griip

Kuseteede infektsioonid

Neutropeenid (vere valgeliblede vähesus)

Aneemia (erütrotsüütide ehk vere punaliblede vähesus)

Kõhuvalu

Kõhulahtisus, hemorraagiline (verine kõhulahtisus)

Oksendamine

Nõgestõbi

Šokk

Huulte turse

Aftoosne haavand (suuhaavandid)

Erüteem (nahapunetus)

Pürektsia (palavik)

Limaskestapõletik (suu, nina, kurgu või soolte limaskesta põletik)

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (vereanalüüsides täheldatud maksaensüümide suurenenud aktiivsus)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#))* kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Waskyrat säilitada

See teave on ette nähtud ainult arstidele.

Kuna seda ravimit manustatakse haiglas, vastutab haigla ravimi õige säilitamise eest enne kasutamist ja kasutamise ajal, samuti selle nõuetekohase hävitamise eest.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja infusioonikotil.

Ärge kasutage seda ravimit, kui infusioonikott on kahjustunud või lekib.

Hoida temperatuuril $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ärge sulatage ravimit, enne kui see on kasutamiseks valmis. Sulatatud ravimit tuleb hoida toatemperatuuril ($20\ldots 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) ning see tuleb ära kasutada 2 tunni jooksul. Ravimeid, mille koostis on 2×10^6 rakku/ml, tohib toatemperatuuril hoida maksimaalselt 45 minutit. Mitte uuesti külmutada.

Hoidke infusioonikotte metallkarpides kuni sulamiseni.

Ärge eemaldage infusioonikoti välispakendit enne sulatamist.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele inimpäritolu materjalide käitlemise kohta.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Waskyra sisaldab

Toimeaine on etuvetidigeenautotemtseel ja see koosneb teie enda tüvirakkudest, mis sisaldavad WAS-geeni toimivaid koopiaid.

Iga Waskyra patsiendispetiifiline infusioonikott sisaldab $2\ldots 10 \times 10^6$ rakku/ml elujõulist CD34⁺ rakkudega rikastatud rakupopulatsiooni partiist sõltuvas kontsentratsioonis.

Teised koostisained on dimetüülsulfoksiid (DMSO), naatriumkloriid ja humaanalbumiini lahus (vt lõik 2 „*Waskyra sisaldab naatriumi ja DMSO*“).

Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud inimvererakke.

Kuidas Waskyra välja näeb ja pakendi sisu

Waskyra infusioonidispersioon on selge või kergelt hägune, värvitu kuni kollakas või roosa dispersioon.

Waskyrat turustatakse 50 ml etüleenvinüülatsetaadist (EVA) infusioonikotis või -kottides, mis sisaldavad 10...20 ml infusioonidispersiooni. Iga kahe süsteavaga infusioonikott on EVA-st välispakendis ja metallkarbis.

Waskyra transporditakse tehase ravikeskuse lattu krüokonteineris, mis võib sisaldada ühe patsiendi jaoks mitut metallkarpi. Iga metallkarp sisaldab üht Waskyra infusioonikotti.

Müügiloa hoidja

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rooma

Itaalia

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Enne Waskyra manustamist on oluline läbi lugeda kogu protseduuri sisu.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb jälgida ettevaatusabinõusid.

Waskyrat peab hoonesiseselt transportima purunemis- ja lekkekindlates suletud konteinerites.

- Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud inimvererakke. Waskyrat käsitlevad tervishoiutöötajad peavad rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid, kaitseriietust ja -prille), et vältida nakkushaiguste võimalikku levikut.
- Waskyrat peab hoidma pidevalt temperatuuril $< -130\text{ °C}$, kuni koti sisu sulatatakse infusiooniks.
- Manustatavate infusioonikottide koguarvu peab kinnitama ka patsiendispetsiifilise teabe alusel, mis on partii teabelehel (LIS).

Manustatava annuse kindlaksmääramine

- Infusioonikoguse peab määrama hoolikalt, arvestades patsiendi vanust ja kehamassi. Kui manustatava Waskyra annuseks on vaja mitut kotti, tuleb enne infusiooni tagada, et infundeeritava ravimi kogus vastab soovitatavale DMSO kogusele, st manustatava DMSO kogus peab olema $< 1\%$ patsiendi hinnangulisest plasmamahust. Seetõttu peab manustatava Waskyra maksimaalne kogus olema $< 20\%$ patsiendi hinnangulisest plasmamahust.

Infusiooni ettevalmistamine

- Patsiendil võib vaja minna mitut infusioonikotti. Iga infusioonikott on välispakendis, mis on pakendatud metallkarpi.
- Infusioonikotte peab hoidma metallkarpides välispakendis vedela lämmastiku aurufaasis temperatuuril $< -130\text{ °C}$ kuni sulatamise ja infusioonini.
- Pidage arvet kõigi infusioonikottide üle ja veenduge teabelehe põhjal, et kõikides infusioonikottides oleva ravimi kõlblikkusaeg kehtib.

Kontrollimine enne sulatamist

- Ärge võtke metallkarpi krüokonteinerist välja ega sulatage Waskyrat enne, kui patsient on infundeerimiseks valmis. Waskyrat sisaldavate infusioonikottide sulatamis- ja infusiooniaega tuleb koordineerida. Määrake eelnevalt infusiooniaeg ja alustage sulatamist nii, et Waskyra oleks ettevalmistatud, kui patsient on infusiooniks valmis.
- Avage metallkarp ja veenduge enne sulatamist, et välispakend ja infusioonikott on terved. Kui infusioonikott on kahjustatud, järgige kohalikke juhiseid inimpäritolu biojäätmete käitlemise kohta ja võtke viivitamatult ühendust ravimi müügiloa hoidjaga.
- Enne Waskyra sulatamist peab kontrollima, et patsiendi isik vastab pakendi etiketil olevatele unikaalsetele patsiendiandmetele. Waskyra on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks. Ärge sulatage ega infundeerige Waskyrat, kui infusioonikotil oleval patsiendispetsiifilisel etiketil esitatud teave ei vasta konkreetsele patsiendile.

Sulatamine

Kui olete infusioonikoti ettevaatlikult metallkarbist välja võtnud, sulatage see kontrollitavas sulatusseadmes kinnises välispakendis 37 °C juures, kuni infusioonikotis pole enam jääd näha.

- Pärast sulatamise lõppu tuleb kott kohe sulatusseadmest välja võtta. Et ravimi elujõulisus oleks pärast sulatamist tagatud, on soovitatav manustada Waskyra kohe.
- Avage välispakend ettevaatlikult ja võtke välja infusioonikott, mida tuleb hoida kuni infusioonini toatemperatuuril (20...25 °C).
- Rakkude resuspendeerimiseks masseerige infusioonikotti ettevaatlikult. Infusioonikoti sisu tuleb kontrollida võimalike nähtavate rakukogumite suhtes. Väikesed rakumaterjali klombid tuleb hajutada ettevaatlikult käsitsi segades. Ärge raputage kotti.
- Infusioonikotti ei tohi enne infusiooni pesta, tsentrifuugida ja/või uues keskkonnas resuspendeerida ning sellest ei tohi proove võtta.
- Waskyrat ei tohi kiiritada, sest see võib ravimi inaktiveerida.
- Kui patsiendi raviannuseks on määratud mitu infusioonikotti, tohib järgmise koti üles sulatada alles pärast kogu eelmise koti sisu infundeerimist.

Manustamine

- Waskyrat tuleb manustada veeniinfusioonina tsentraalse veenikateetri kaudu vastavalt rakuteraapiaravimite manustamiseks ette nähtud standardprotseduuridele.
- Soovitatav manustamiskomplekt koosneb 200 µm filtriga vereülekandesüsteemist.
- Ravimi maksimaalse elujõulisuse säilitamiseks tuleb iga kott infundeerida raskusjõu mõjul pärast ülessulatamist 2 tunni jooksul, võimalikud katkestused kaasa arvatud.
- Maksimaalne infusioonikiirus on 5 ml/kg/h ja iga koti sisu tuleb infundeerida ligikaudu 30 minuti jooksul.
- Kui vaja on mitut Waskyra kotti, tohib korraga sulatada ainult ühe ravimikoti.
- Patsiente, kes ei ole varem DMSO-ga kokku puutunud, tuleb tähelepanelikult jälgida. Elulisi näitajaid (vererõhk, pulss ja hapnikuküllastatus) ja mis tahes sümptomite tekkimist tuleb jälgida kuni 3 tunni jooksul pärast infusiooni.

- Infusiooni lõpus loputage kogu infusioonikotti ja sellega ühendatud ülekandesüsteemi jäänud Waskyra 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega, et tagada patsiendile võimalikult paljude rakkude ülekanne. Infusioonikoguse peab määrama hoolikalt, arvestades patsiendi vanust ja kehamassi.

Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

Kasutamata ravimpreparaadid ja kõik Waskyraga kokku puutunud materjalid (tahked ja vedeljäätmed) tuleb käidelda ja hävitada kui potentsiaalselt nakkusohtlikud jäätmed kooskõlas inimpäritolu materjalide käitlemise kohalike nõuetega.

Juhuslik kokkupuude

- Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikke nõudeid. Potentsiaalselt Waskyraga kokku puutunud tööpinnad ja materjalid peab puhastama sobiva desinfitseeriva vahendiga.