

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Waskyra $2-10 \times 10^6$ solua/ml infuusioneste, dispersio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Waskyra (etuvetidigeeniautotemseeli) on muuntogeeninen autologisilla CD34⁺-soluilla rikastettu populaatio. Se sisältää hematopoieettisia kanta- ja esisoluja (HSPC), jotka on transduoitu *ex vivo* käyttäen ihmisen Wiskott-Aldrichin oireyhtymän (WAS) geenin koodaavaa lentivirusvektoria.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Jokainen potilaskohtainen Waskyra-infuusiopussi sisältää etuvetidigeeniautotemseeliä eräkohtaisena muuntogeenisen autologisilla CD34⁺-soluilla rikastetun populaation pitoisuutena.

Lääkevalmiste on pakattu yhteen tai useampaan infuusiopussiin, jotka yhteensä sisältävät infuusioidispersiona elinkykyisillä CD34⁺-soluilla rikastettua populaatiota, jonka vahvuus on $2-10 \times 10^6$ solua/ml ja joka on suspendoitu pakastusliuokseen.

Kukin potilaskohtainen infuusiopussi sisältää 10–20 ml infuusioliuosta varten tarkoitettua dispersiota.

Lääkevalmisteen määrälliset tiedot, mukaan lukien eräkohtainen pitoisuus ja annettavien infuusiopussien lukumäärä, ovat eräselosteessa (LIS), joka toimitetaan hoitoon tarkoitetun lääkevalmisteen mukana.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,5 mg natriumia per ml ja 55 mg dimetyylisulfoksidia (DMSO) per ml (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, dispersio

Kirkas tai sameahko dispersio, joka voi olla väritön, keltainen tai vaaleanpunainen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaihe

Waskyra on tarkoitettu sellaisten Wiskott-Aldrichin oireyhtymää (WAS) sairastavien vähintään 6 kuukauden ikäisten potilaiden hoitoon, joilla on mutaatio WAS-geenissä ja jotka ovat soveltuvia hematopoieettisten kantasolujen siirtoon ja joille HL-antigeenien (HLA) suhteen yhteensopivaa, potilaalle sukua olevaa hematopoieettisten kantasolujen luovuttajaa ei ole saatavilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Waskyra on annettava erikoistuneessa hoitoyksikössä. Antajan täytyy olla lääkäri, jolla on kokemusta hematopoieettisten kantasolujen siirrosta (HSCT) ja joka on saanut koulutuksen kyseisen lääkevalmisteen antamiseen ja jolla on kokemusta kyseisellä valmisteella hoidettavien potilaiden hoitamisesta.

Ennen mobilisaation, afereesin ja kevytesihoidon aloittamista on varmistettava, että potilas soveltuu hematopoieettisten kantasolujen siirtoon.

Lääkäreiden on tutustuttava esihoitoon, perifeerisen veren mobilisaatioon ja kevytesihoidon käytettävien lääkkeiden valmisteyhtenvetoihin, jotta potilaalle voidaan antaa asianmukaista ohjausta.

Annostus

Waskyra on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön, ja sitä annetaan kerran (ks. kohta 4.4).

Hoito koostuu yhdestä infuusioannoksesta. Yksi annos on elinkykyisiä CD34⁺-soluja sisältävä infusiodispersio, joko yhdessä tai useammassa infusiopussissa.

Waskyra-valmisteen annos määritetään sen mukaan, mikä on potilaan paino infuusion ajankohtana.

Suosittelun vähimmäisannos on 7×10^6 CD34⁺-solua potilaan painokiloa kohti.

Waskyran annettavan enimmäistilavuuden tulee olla < 20 prosenttia potilaan arvioidusta plasmatilavuudesta (ks. kohta 4.4 ja kohta 6.6).

Katso annosta koskevat lisätiedot valmisteen mukana toimitetusta eräselosteesta.

Esihoito ennen suunniteltua geenihoidtoa

Hoitavan lääkärin on varmistettava, että autologisia kanta- ja esisoluja sisältävän geenihoidon antaminen potilaalle on kliinisesti asianmukaista, ennen kuin rituksimabi ja esihoito aloitetaan (ks. kohta 4.4).

Esihoitoa ei pidä aloittaa ennen kuin kaikki infusiopussit, joista Waskyran annos muodostuu, on saatu ja niitä säilytetään lääkevalmisteen antopaikalla ja ennen kuin on varmistettu, että varalla olevat kantasolut on kerätty ja ne ovat saatavilla.

Perifeerisen veren mobilisaatio ja afereesi

Autologiset CD34⁺-solut eristetään mobilisoidusta perifeerisestä verestä. Tämä saadaan aikaan afereesilla perifeerisen veren mobilisaation jälkeen.

CD34⁺-solujen saamiseksi lääkevalmisteen valmistusta ja autologista varmuusvaraa varten potilaiden on käytävä läpi hematopoieettisten kantasolujen ja esisolujen mobilisaatio granulosityttiryhmiä stimuloivalla kasvutekijällä (G-CSF) ja pleriksaforilla, joita seuraa leukaferesi.

Hematopoieettisten kanta- ja esisolujen keräystavoitteeksi lääkevalmisteen valmistusta varten suositellaan yhteensä 40×10^6 CD34⁺-solua/kg. Tämän lisäksi on kerättävä vähintään 3×10^6 CD34⁺-solua/kg autologiseksi varmuusvaraksi. Varasolut voidaan kerätä joko afereesillä mobilisoidusta perifeerisestä verestä tai keräämällä kantasoluja luuytimeästä.

Esihoito rituksimabilla ja kevytesihoito

Suosittelut esihoitolääkkeet ovat busulfaani ja fludarabiini.

	Päiviä ennen hoitoinfuusiota	Annostusohjelma	Annos
Rituksimabi	Päivä -22 (+/- 1 päivä)	Monoklonaalisen CD20-vasta-aineen rituksimabin kerta-annoksen antamista infuusiona suositellaan päivänä -22 (+/- 1 päivä) ennen Waskyra-infuusiota. Tarkoituksena on vähentää B-soluja ennen hoitoa. Infuusionopeus on valmisteyhteenvedon mukainen. Mahdollisten haittavaikutusten vähentämiseksi on ennen rituksimabi-infuusiota annettava asianmukainen esilääkitys antihistamiinilääkkeillä infuusiona, parasetamolilla ja steroideilla vakiomenettelyjen mukaisesti. Nämä on toistettava kuuden tunnin kuluttua.	375 mg/m ²
Busulfaani	Päivästä -4 päivään -2	Potilaat saavat painoon perustuvan annoksen busulfaania infuusiona. Potilaille aikataulutetaan yhteensä kahdeksan annosta kuuden tunnin välein päivästä -4 päivään -2. Jos AUC-tavoitearvoa 48 000 ng/ml*h ($\pm 10\%$) ei saavuteta kahdeksalla annoksella, on mahdollisesti annettava lisäannoksia. Annostus lopetetaan, jos AUC-tavoitearvo saavutetaan ennen kahdeksatta annosta. Annosta muutetaan busulfaanin farmakokineettisten pitoisuuksien mukaan, jotta saavutetaan kumulatiivinen AUC-tavoitearvo 48 000 ng/ml*h ($\pm 10\%$). Waskyra-soluiinfuusio aikataulutetaan siten, että poistumisaikaa on vähintään	Busulfaanin aloitusannos määräytyy potilaan painon mukaan seuraavasti: • 1 mg/kg/annos (< 9 kg) • 1,2 mg/kg/annos (9–16 kg) • 1,1 mg/kg/annos (> 16–23 kg) • 0,95 mg/kg/annos (> 23–34 kg) • 0,8 mg/kg/annos (> 34 kg). Seuraavat busulfaaniannokset on arvioitava farmakokineetiikan näytteenotosta ja mukautettava vastaavasti. Busulfaanin farmakokineettinen analyysi on tehtävä ottamalla verisarjanäyte ennen infuusiota ja sen jälkeen vähintään kahdesta erillisestä annoksesta, jotka ovat yleensä ensimmäinen ja viides annos.

		24 tuntia viimeisestä busulfaaniannoksesta.	Busulfaanin annostukseen olisi kiinnitettävä erityistä huomiota, jotta saavutetaan kumulatiivinen AUC-tavoitearvo 48 000 ng/ml*h ($\pm 10\%$). Annosta on mukautettava, jos ennustettu AUC-kokonaisarvossa on yli 10 prosentin poikkeama tavoitteesta (ennustettu AUC-kokonaisarvo on $< 43\,200\text{ ng/ml}\cdot\text{h}$ tai $> 52\,800\text{ ng/ml}\cdot\text{h}$). Busulfaanin annosten määrää voidaan vähentää, jos ennakoitu kumulatiivinen AUC-arvo on liian suuri.
Fludarabiini	Päivä -4 ja päivä -3	Fludarabiinia annetaan infuusiona kerran vuorokaudessa päivinä -4 ja -3. Infuusionopeuden on oltava fludarabiinin valmisteyhteenvedon mukainen.	30 mg/m ² /vrk
C = käyrän alle jäävä pinta-ala; m ² = neliömetri			

Infektioiden ennaltaehkäisy ja hoito esihoidon aikana

Bakteeri-, sieni- ja virusinfektiolääkkeiden profylaktista ja empiiristä käyttöä on harkittava, jotta voidaan ehkäistä ja hoitaa infektoita etenkin esihoidon jälkeisen neutropeniajakson aikana (ks. kohta 4.4). Sairaalahoitoon aikana on toteutettava infektionhallintatoimia ja eristystoimenpiteitä paikallisten määräysten mukaisesti.

Esilääkitys

Allergialääkkeitä, kuten kloorifeniramiinia infuusiona, suositellaan annettavaksi 15–30 minuuttia ennen Waskyra-infusiota. Näin pienennetään infuusioon liittyvän allergisen reaktion mahdollisuutta.

Erityisryhmät

Iäkkäät henkilöt

Waskyraa ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla.

Potilaat, jotka ovat seropositiivisia ihmisen immuunikatoviruksen (HIV), hepatiitti B -viruksen (HBV) tai hepatiitti C -viruksen (HCV) suhteen

Waskyraa ei ole tutkittu potilailla, joilla on HIV-1- tai HIV-2-infektio tai aktiivinen HBV- tai HCV-infektio. Potilaat on seulottava HIV-1:n, HIV-2:n, HBV:n ja HCV:n sekä muiden tartunnanaiheuttajien varalta paikallisten ohjeiden mukaisesti ennen solujen keräämistä valmistusta varten.

Vakavista hematologisista häiriöistä kärsivät potilaat

Waskyraa ei ole tutkittu potilailla, joilla on merkkejä myelodysplasiasta, sytogeneettisistä muutoksista, jotka ovat ominaisia myelodysplastiselle oireyhtymälle ja akuutille myelooiselle leukemialle, tai muista vakavista hematologisista häiriöistä. Waskyra-hoitoa ei suositella näille potilaille.

Pediatriset potilaat

Waskyran turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Waskyra on tarkoitettu ainoastaan laskimoinfuusioon.

Ennen Waskyra-infuusiota on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Waskyra-infuusiopussien etiketeissä ja mukana toimitetuissa asiakirjoissa ilmoitettuja yksilöllisiä potilastietoja. Jos Waskyraa tarvitaan useampi kuin yksi pussi, lääkevalmistetta saa infusoida kerralla vain yhden pussin. Myös annettavien infusiopussien kokonaismäärä on tarkistettava eräselosteesta (LIS) olevista potilaskohtaisista tiedoista (ks. kohta 4.4).

Waskyra-infuusio aikataulutetaan siten, että poistumisaika viimeisen busulfaaniannoksen jälkeen on vähintään 24 tuntia.

Waskyran sulattamisen ja infuusion ajoitus on sovitettava yhteen. Infuusion alkamisaika on vahvistettava etukäteen, ja se on sovitettava sulatuksen kanssa yhteen siten, että Waskyra voidaan infusoida, kun potilas on valmis. On suositeltavaa antaa Waskyra välittömästi, kun se on sulatettu. Näin valmiste on varmasti käyttökelpoinen. Valmisteen anto on saatettava päätökseen kahden tunnin kuluessa siitä, kun se on sulatettu.

Antaminen

Valmiste annetaan laskimoinfuusiona keskuslaskimokatetrin kautta. Jos Waskyra-pusseja on useampi kuin yksi, lääkevalmistetta sulatetaan vain yksi pussi kerrallaan.

Jokainen pussi on infusoitava noin 30 minuutin kuluessa, ja infuusionopeus saa olla enintään 5 ml/kg/h. Antovälineistönä suositellaan käytettävän verensiirtosarjaa, jossa on 200 µm:n suodatin.

Potilaita on tarkkailtava tiiviisti ennen infuusiota, sen aikana ja sen jälkeen. Elintoiminnot (verenpaine, syke ja happisaturaatio) sekä mahdollisten oireiden esiintyminen on tarkistettava infuusion aikana kymmenen minuutin välein ja infuusion jälkeen kerran tunnissa kolmen tunnin ajan (ks. kohta 4.4).

Potilaiden täydellistä verenkuvaa on seurattava infuusion jälkeen usein, vähintään kuuden viikon ajan tai kunnes hematopoieesi on palautunut ja infektiot ovat hallinnassa vakio-ohjeiden ja lääketieteellisen arvion mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Yksityiskohtaiset ohjeet, jotka koskevat valmistelua ja antamista sekä vahinkoaltistumisen tapahduttua tai Waskyra-valmistetta hävitettäessä tehtäviä toimenpiteitä, on esitetty kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Aiempi hematopoieettinen kantasolugeenihoido tai allogeeninen hematopoieettinen kantasolusiirto, jonka jälkeen on merkkejä luovuttajalta peräisin olevista jäännössoluista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Jäljitettävyyssvaatimuksia, jotka koskevat solupohjaisia pitkälle kehitetyissä hoidoissa käytettäviä lääkkeitä, on noudatettava. Jäljitettävyyden varmistamiseksi valmisteen nimeä, eränumeroa ja hoidetun potilaan nimeä tulee säilyttää 30 vuoden ajan valmisteen viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Autologinen käyttö

Waskyra on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön, eikä sitä saa missään tapauksessa antaa muille potilaille. Waskyraa ei saa antaa, jos valmisteen etiketeissä ja eräselosteessa olevat tiedot eivät vastaa potilaan henkilöllisyyttä.

Ikään liittyvät haittavaikutukset

Geenihoito on suositeltavaa antaa nuorena. Geenihoitoa edeltävän autoimmuniiteetin riski sekä kliinisen autoimmuniiteetin epätäydellisen palautumisen riski geenihoidon jälkeen todettiin suuremmaksi yli 5-vuotiaiden ikäryhmässä. Myös iäkkäämmät potilaat on mahdollisesti seuloittava huolellisesti sellaisten sairauksien varalta, joihin voi liittyä suurempi esihoitoon liittyvien haittavaikutusten riski.

Mobilisaatio, rituksimabi ja esihoitolääkevalmisteet

Mobilisaatiota, rituksimabia ja esihoidossa käytettäviä lääkevalmisteita koskevat varoitukset ja varotoimet on otettava huomioon ennen kuin solujen keräämistä valmistusta varten suunnitellaan.

Keskuslaskimokatetriin liittyvät komplikaatiot

Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu keskuslaskimokatetrin käyttöön liittyvistä infektioista ja verenvuodosta (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava tarkasti mahdollisten infektioiden ja katetrin aiheuttamien komplikaatioiden varalta.

Yliherkkyys ja infuusioon liittyvät reaktiot

Dimetyylisulfoksidin (DMSO), joka on yksi Waskyran apuaineista, tiedetään mahdollisesti aiheuttavan vakavia yliherkkyysreaktioita, kuten anafylaksiaa. Potilaita on tarkkailtava tiiviisti infuusion aikana ja sen jälkeen. Elintoimintoja (verenpaine, syke ja happisaturaatio) sekä mahdollisten oireiden ilmaantumista on seurattava ennen infuusion aloittamista, infuusion aikana noin kymmenen minuutin välein ja infuusion jälkeen kerran tunnissa kolmen tunnin ajan.

Ennen infuusiota on varmistettava, että annetun DMSO:n kokonaistilavuus on < 1 prosentti potilaan arvioidusta plasmatilavuudesta. Annettavan enimmäistilavuuden Waskyraa tulee siksi olla < 20 prosenttia potilaan arvioidusta plasmatilavuudesta (ks. kohta 6.6).

Pitkittynyt sytopenia ja siirteen kiinnittymishäiriö

Potilailla voi ilmetä vakavia sytopenioita, kuten vakavaa neutropeniaa, joka määritellään neutrofiilien absoluuttisena määränä $< 0.5 \times 10^9/l$, useiden viikkojen ajan kevytesihoidon ja Waskyra-infuusion jälkeen. Potilaiden täydellistä verenkuvaa on seurattava infuusion jälkeen usein, vähintään kuuden viikon ajan tai kunnes hematopoiesi on palautunut ja infektiot ovat hallinnassa vakio-ohjeiden ja lääketieteellisen harkinnan mukaisesti. Potilaalle on tukihoitona siirrettävä pakattuja säteilytettyjä punasoluja ja verihiutaleita lääketieteellisen harkinnan ja laitoksen käytännön mukaisesti.

Siirteen kiinnittymishäiriö on mahdollisesti merkittävä riski, joka määritellään siten, että absoluuttinen neutrofiilimäärä $> 0.5 \times 10^9/l$ jää saavuttamatta eikä luuytimen toiminnan palautumisesta ole merkkejä (ts. luuytimen hyposellulaarisuus) päivään 60 mennessä Waskyra-infuusion jälkeen. Jatkuvan neutropenian yhteydessä G-CSF:n käyttö on aloitettava luuytimen toiminnan käynnistymisen stimuloimiseksi tai aikaisemmin lääketieteellisen harkinnan perusteella. Jos siirteen kiinnittymishäiriö ja neutropenia jatkuvat G-CSF:n käytöstä huolimatta, suositellaan varalla olevien ei-transduoitujen autologisten kantasolujen antamista.

Taudinaiheuttajien siirtyminen

Vaikka testeillä tarkistetaan, että Waskyra-valmiste on steriili eikä sisällä mykoplasmaa, tartunnanaiheuttajien siirtymisen vaara on olemassa. Tämän vuoksi Waskyra-valmistetta antavien terveydenhuollon ammattilaisten on tarkkailtava potilaita hoidon jälkeen infektiotilanteiden varalta ja tarvittaessa annettava asianmukaista hoitoa.

Serologinen testaus

Kaikki potilaat on testattava HIV-1/2-, HTLV-1/2-, HBV-, HCV- ja mykoplasmainfektiotilanteiden varalta ennen solujen mobilisaatiota. Näin varmistetaan, että lähdemateriaalisoluja voidaan käyttää Waskyralla valmistuksessa.

Häiriöt HIV-testauksessa

Koska Waskyra-valmisteen valmistuksessa käytettävässä lentivirusvektorissa on pieni määrä lyhyitä, HI-viruksen kanssa identtisiä geneettisen tiedon jaksoja, jotkin HIV-nukleinihappotestit (NAT-testit) saattavat antaa virheellisen positiivisen tuloksen.

Siksi Waskyran saaneet potilaat saavat todennäköisesti positiivisen tuloksen HIV:n polymeraasiketjureaktio (PCR) -määrityksissä lentivirusvektorin proviruksen lisäämisen vuoksi, eli he saavat virheellisen positiivisen tuloksen HIV-testistä. Tämän vuoksi Waskyralla hoidettujen potilaiden HIV-testauksessa ei tule käyttää PCR-pohjaista määrittelyä.

Antiretroviraalisten lääkkeiden käyttö

Potilaiden ei pidä käyttää antiretroviraalisia lääkevalmisteita ajanjaksolla, joka alkaa vähintään kuukautta ennen solujen mobilisaatiota ja päättyy aikaisintaan seitsemän päivän kuluttua Waskyra-infuusiosta (ks. kohta 4.5). Jos potilas tarvitsee antiretroviraalista hoitoa HI-/HTL-virukselle altistumisen vuoksi, Waskyra-hoidon aloitusta on lykättävä siihen saakka, kunnes HI-/HTL-viruksesta on tehty Western blotting -analyysi ja viruskuormamääritys kuuden kuukauden kuluttua altistumisen jälkeen.

Insertionaalisen onkogeneesin riski

Waskyra-hoidon jälkeen on olemassa teoreettinen riski leukemian tai lymfooman kehittymisestä. Jos pahanlaatuista syöpää epäillään tai se vahvistetaan, myyntiluvan haltija on otettava yhteyttä, jotta saadaan yksityiskohtaiset ohjeet näytteiden keräämisestä vektorien integraatiokohdan analyysia ja klonaalisen proliferaation testausta varten (ks. pahanlaatuisten kasvainten ilmaantumista koskeva tarkistuslista ja myyntiluvan haltijan yhteystiedot perehdytys- ja turvallisuusohjeryökaluista).

Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

Waskyralla hoidetut potilaat eivät saa luovuttaa plasmaa, verta, elimiä, kudoksia tai soluja transplantaatiota varten missään vaiheessa. Tämä tieto kerrotaan myös potilaskortissa, joka on annettava potilaalle hoidon jälkeen.

Waskyralla antamisen jälkeen

Infuusion jälkeen potilaan hoidossa on noudatettava hematopoieettisten kanta- ja esisolujen siirron jälkeisiä vakiomenettelyjä.

Sytomegaloviruksen (CMV), Epstein-Barr-viruksen (EBV), ihmisen herpesvirus 6:n (HSV6) ja adenoviruksen viruskuorma määritetään viikoittain polymeraasiketjureaktiolla (PCR) periferisestä verestä päivään +90 asti. Jos testitulos on toistuvasti negatiivinen, testiväliä voidaan pidentää

päivän +90 jälkeen. Jos henkilö on CMV-positiivinen, annetaan ennaltaehkäisevää hoitoa gansikloviirilla, valgansikloviirilla tai foskarneetilla paikallisten käytäntöjen mukaisesti.

Ennaltaehkäisevä hoito rituksimabilla annetaan, jos potilas on EBV-positiivinen ennen geeniterapiaa tai sen jälkeen, mikäli EBV-viruskuorma suurenee toistuvasti, paikallisten käytäntöjen mukaisesti.

Immunoglobuliini G:n seerumipitoisuus on pidettävä yli 5 g/l:n tasolla. Tämän tarkoituksena on ehkäistä mahdollisia infektoita, jotka liittyvät vakavaan hypogammaglobulinemiaan, joka johtuu sairauteen liittyvästä immuunivajeesta, rituksimabin annosta ja esihoidosta.

Kaikki Waskyra-infuusion jälkeen tarvittavat verivalmisteet on säteilytettävä.

Pitkäaikainen seuranta

Waskyraa saavien potilaiden odotetaan osallistuvan myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen tutkimukseen, ja heitä pitää seurata aktiivisesti jopa 15 vuoden ajan infuusion jälkeen. Hoitavien lääkäreiden on tehtävä vuosittain kliinisiä arviointoja (mukaan lukien hematologia, biokemia ja pahanlaatuisuuden seuranta) sovitun myyntiluvan myöntämisen jälkeisen turvallisuustutkimuksen mukaisesti.

Perehdytys- ja turvallisuusohjetyökalut

Waskyra-hoitoa saavia WAS-potilaita hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille, potilaille ja/tai heidän vanhemmilleen/hoitajilleen tarjotaan perehdytys- ja turvallisuusohjetyökaluja, joiden tarkoituksena on helpottaa terveydenhuollon ammattilaisten, potilaiden ja vanhempien/hoitajien tietoon perustuvaa päätöksentekoa Waskyran tunnettujen hyötyjen ja riskien perusteella sekä minimoida potilaille aiheutuvat riskit.

Natriumpitoisuus

Tämä lääke sisältää natriumia 3,5 mg millilitraa kohti.

Aikuisilla tämä voi olla 35–560 mg natriumia annosta kohti lääkkeen määrästä riippuen. Tämä vastaa 2–28:aa prosenttia WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Lääkevalmisteen teoreettinen natriumpitoisuus pediatriassa potilailla voi vaihdella välillä 2,3–56 prosenttia WHO:n suosittelemasta lasten päivittäisestä enimmäissaannista, mutta tämä prosenttiosuus voi vaihdella heidän painonsa, ikänsä ja lääkevalmisteen määrän mukaan.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Mobilisaatiossa ja myeloablatiivisessa esihoidossa käytettävien lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset on otettava huomioon.

Potilaiden ei tule käyttää antiretroviraalisia lääkevalmisteita ajanjaksolla, joka alkaa vähintään kuukautta ennen solujen mobilisaatiota ja päättyy aikaisintaan seitsemän päivän kuluttua Waskyra-infusiosta (ks. kohta 4.4).

Elävät rokotteet

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden käytön turvallisuutta Waskyra-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden antamista ei suositella 6 viikkoon ennen

Waskyra-hoitoon valmistelevan esihoitolääkkeen antamista eikä ennen kuin immuniteetti on palautunut Waskyra-hoidon jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Waskyran käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa kliinisiä tietoja. Etuvetidigeeniautotemseelillä ei ole tehty eläinten lisääntymis- ja kehitystoksisuutta tarkastelevia tutkimuksia.

Negatiivinen raskaustesti seerumista on vahvistettava ennen kunkin mobilisaatiosyklin alkua ja vahvistettava uudelleen ennen myeloablatiivista esihoitoa.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, ja miesten, jotka voivat siittää lapsen, on käytettävä tehokasta ehkäisyä mobilisaation alusta lähtien vähintään kuuden kuukauden ajan myeloablatiivisen esihoidon antamisen jälkeen. Tutustu myös mobilisaatiossa, esihoidossa ja myeloablatiivisessa esihoidossa käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoihin.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Waskyra ihmisillä äidinmaitoon tai kulkeutuuko se imetettävään lapseen. Tietoja ei ole saatavilla.

Imetys on lopetettava esihoidon ja Waskyran antamisen aikana esihoitoon liittyvien mahdollisten riskien vuoksi.

Päätöksestä imettää Waskyra-hoidon jälkeen tulee keskustella hoitavan lääkärin kanssa ottaen huomioon imettämisestä lapselle koituva hyöty verrattuna mahdollisiin Waskyran tai sen taustalla olevan sairauden aiheuttamiin haittatapahtumiin.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja Waskyran vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen. Eläinkokeissa ei ole arvioitu vaikutuksia urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen. Tietoja on saatavilla myeloablatiiviseen esihoitoon liittyvästä hedelmättömyyden riskistä. Siksi on suositeltavaa harkita hedelmällisyyden säilyttämiseen pyrkiviä vaihtoehtoja, kuten siemennesteen tai munasolujen pakastamista ennen hoitoa, jos se on mahdollista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Waskyra-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Solujen mobilisaatiossa ja myeloablatiivisessa esihoidossa käytettävien lääkevalmisteiden vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn on otettava huomioon.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Waskyra-hoitoa edeltää lääketieteellisiä toimenpiteitä: hematopoieettisten kantasolujen kerääminen perifeerisen veren mobilisoinnin avulla (granulosyyttiryhmiä stimuloivalla kasvutekijällä ja pleriksaforilla), jota seuraa afereesi, esihoito rituksimabilla (monoklonaalinen CD20-vasta-aine) ja kevytesihoito. Näihin liittyy omia riskejään. Kun arvioidaan Waskyra-hoidon turvallisuutta, geenihoitoon liittyvien riskien lisäksi huomioon on otettava myös niiden lääkevalmisteiden turvallisuusprofiili ja valmistetiedot, joita käytetään perifeerisen veren mobilisoinnissa, esihoidossa ja kevytesihoidossa.

Esihoitoon (mukaan lukien mobilisaatio/leukaferesi) sekä antopaikan olosuhteisiin (laitteeseen liittyviä infektoita ja katetrointialueen verenvuotoa on raportoitu hyvin yleisesti) on liitetty haittavaikutuksia.

Haittavaikutustaulukko

Waskyran turvallisuutta arvioitiin 28:lla WAS-potilaalla. Seurannan mediaaniaika oli 5,67 vuotta (vaihteluväli: 0,37–13,26 vuotta).

Koska potilaspopulaatio on pieni, jäljempänä olevassa taulukossa olevista haittavaikutuksista ei saada kattavaa kuvaa näiden tapahtumien luonteesta ja yleisyydestä.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$) ja yleinen ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$).

Taulukko 1 Mobilisaatioon/afereesiin ja esihoitoon liittyvät haittavaikutukset (G-CSF ± pleriksafori, rituksimabi)

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen
Infektiot		Aspergillus-infektio Influenssa Virtsatieinfektiot Pseudomonas-sepsis Aspiraatiopneumonia
Veri ja imukudos		Anemia
Immuunijärjestelmä		Lääkeyliherkkyys
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti	Vatsakipu Verinen ripuli Ylemmän ruoansulatuskanavan verenvuoto Huulen turvotus
Iho ja ihonalainen kudος		Eryteema
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Pyreksia

Taulukko 2 Kevytesihoitoon (busulfaani ja fludarabiini) liittyvät haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen
Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt		Neutropenia Tromboottinen mikroangiopatia
Verisuonisto		Sokki
Ruoansulatuselimistö	Stomatiitti	Oksentelu Aftahaavauma
Maksa ja sappi		Veno-okklusiivinen tauti
Ihon ja ihonalaisen kudoksen häiriöt		Nokkosihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Limakalvotulehdus
Tutkimukset		Suurentuneet maksaentsyymiarvot
Vammat, myrkytykset ja toimenpiteeseen liittyvät komplikaatiot		Verensiirtoreaktio

Hyvin yleisesti raportoituja antopaikan haittoja olivat: laitteeseen liittyvät infektiot ja katetrointialueen verenvuoto.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisistä tutkimuksista ei ole saatavilla tietoja Waskyran yliannostuksesta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ei vielä määritetty, ATC-koodi: ei vielä määritetty

Vaikutusmekanismi

Etuvetidigeeniautotemseeli on *ex vivo* geenimuunneltuja autologisia CD34-positiivisia hematopoieettisia kanta- ja esisoluja sisältävä geenihoito. Autologisia hematopoieettisia CD34⁺-kanta- ja esisoluja (HSPC) rikastetaan potilaan mobilisoidusta perifeerisestä verestä, ja ne transdusoidaan lentivirusvektorilla (LVV), joka insertoi solun genomiin yhden tai useamman kopion ihmisen Wiskott-Aldrichin oireyhtymän (WAS) komplementaarista deoksiribonukleiinihaposta (cDNA). Näin geenimuunnellut solut pystyvät ilmentämään toiminnallista WAS-proteiinia. Valmisteen antamisen jälkeen geenimuunnellut solut kiinnittyvät ja alkavat lisääntyä hematopoieettisessa pesässä. Nämä geenimuunnellut korjattua WAS-proteiinia (WASP) sisältävät solut erottavat ja tuottavat biologisesti aktiivisia imu- ja myeloidiesisoluja, joiden jälkeläiset ilmentävät WAS-proteiinia.

Kliininen teho

Waskyran tehoa on arvioitu kliinisessä kehittämisohjelmassa, johon sisältyy tietoja yhteensä 27 tutkittavasta, joita hoidettiin kliinisessä lääketutkimuksessa tuoreella valmisteella (n=8), kliinisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin pakastettua valmistetta (n=10), ja potilailla, joita hoidettiin tuoreella valmisteella erityisluvallisen käytön ohjelmassa (CUP) ja sairaaloiden poikkeusjärjestelyissä (HE), joihin viitataan yhteisesti erityiskäyttöohjelmina (EAP) (HE, n=3; ja CUP, n=6).

Tutkimus OTL-103-4

Pääasiallinen näyttö tehosta on saatu tästä kliinisestä tutkimuksesta, jossa 10 potilasta hoidettiin etuvetidigeeniautotemseelillä. Kaikki kymmenen osallistujaa osallistuivat seurantaan vähintään kahden vuoden, ja kahdeksan osallistujaa osallistui seurantaan kolmen vuoden ajan. Kuusi osallistujaa oli osallistunut viidennen vuoden seurantaikäynnille.

Potilaat soveltuivat tutkimukseen, jos heillä oli diagnosoitu WAS, jossa ilmeni mutaatio ja he täyttivät vähintään yhden seuraavista kriteereistä: a) vaikea WAS-mutaatio, b) Wiskott-Aldrichin oireyhtymän proteiinin (WASP) ilmentymisen puuttuminen, c) vaikea kliininen pistemäärä (Zhu clinical score ≥ 3) eikä HL-antigeenin suhteen identtistä luovuttajaa saatavilla hematopoieettiseen kantasolusiirtoon (HSCT).

WAS-geenimutaatio luokiteltiin vaikeaksi kaikilla osallistujilla lukuun ottamatta yhtä, jonka osalta mutaation vaikeus ei ollut tiedossa. Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla oli aiemmin ollut verenvuototapahtumia, toistuvia infektiota ja ihosairauksia.

Tutkimuksista poissuljettiin potilaat, joilla oli pääte-elinten toimintahäiriö, vakava aktiivinen infektio, johon ei ilmennyt hoitovastetta tai muu vakava sairaus tai kliininen tila, pahanlaatuinen kasvain (lukuun ottamatta paikallista ihosyöpää) tai dokumentoitu perinnöllinen syöpäoireyhtymä, myelodysplasia, myelodysplastiselle oireyhtymälle ja akuutille myelooiselle leukemialle ominaisia sytogeneettisiä muutoksia tai muita vakavia hematologisia häiriöitä.

Tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joille oli tehty aiemmin allogeeninen hematopoieettinen kantasolusiirto, joilla oli merkkejä luovuttajalta peräisin olevista jäännössoluista tai aiemmasta geenihoidosta, sekä potilaat, joilla oli dokumentoitu ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttama infektio (positiivinen HIV RNA- ja/tai anti-p24-vasta-ainetulos).

Tulokset

Ensisijainen päätetapahtuma

Ensisijaisia päätetapahtumia olivat vaikeiden infektioiden vuositaso 6–18 kuukautta geenihoidon jälkeen verrattuna yhtä vuotta ennen geenihoitoa vallinneeseen tilanteeseen sekä keskivaikeiden ja vaikeiden verenvuototapahtumien vuositaso enintään yksi vuosi geenihoidon jälkeen verrattuna tilanteeseen enintään yhtä vuotta ennen geenihoitoa. Tapahtumien määrä arvioitiin tapahtumien lukumääränä henkilövuotta kohti havainnointijakson aikana.

Vaikeat infektiot: Vaikeiden infektioiden vuositaso väheni infuusiota edeltäneiden 12 kuukauden aikaisesta 2,40:sta henkilövuotta kohti Waskyran jälkeisten 6–18 kuukauden aikaiseen 0,20:een henkilövuotta kohti. Kaikki vaikeat infektiot kuuluivat haittatapahtumia koskevien yhteisten terminologisten kriteerien (CTCAE) mukaiseen luokkaan 3.

Keskivaikeat ja vaikeat verenvuototapahtumat: Keskivaikeiden ja vaikeiden verenvuototapahtumien yhteenlaskettu vuositaso laski Waskyra-infuusiota edeltäneiden 12 kuukauden aikaisesta 0,90 tapahtumasta henkilövuotta kohti Waskyran jälkeisten 6–18 kuukauden aikaiseen 0,30 tapahtumaan PYO:ta kohti. Yhdeltä potilaalta ilmoitettiin yhdestä vaikeasta verenvuototapahtumasta (verinen ripuli) > 3 vuoden ajalta.

Tärkeimmät tehon toissijaiset päätetapahtumat:

Kokonaiseloonjääminen: Kaikki 10 osallistujaa olivat elossa, ja seurannan mediaanikesto oli 5,02 vuotta (vaihteluväli 2,32–5,43 vuotta).

Vaikeiden infektioiden sekä keskivaikeiden ja vaikeiden verenvuototapahtumien vuositaso 2–3 vuotta hoidon jälkeen

Vaikeiden infektioiden vuositaso väheni 2,40:stä henkilövuotta kohti infuusiota edeltävien 12 kuukauden aikana 0,10:een henkilövuotta kohti 1–2 vuoden aikana infuusion jälkeen ja 0:aan 2–3 vuoden aikana infuusion jälkeen.

Keskivaikeiden ja vaikeiden verenvuototapahtumien yhteenlaskettu vuositaso laski 0,90 tapahtumasta henkilövuotta kohti infuusiota edeltävien 12 kuukauden aikana 0,20 tapahtumaan henkilövuotta kohti 1–2 vuoden aikana Waskyran jälkeen ja 0 tapahtumaan henkilövuotta kohti 2–3 vuoden aikana Waskyran jälkeen.

Kaikkien hoidettujen potilaiden integroitu analyysi

Kahdesta kliinisestä tutkimuksesta (TIGET-WAS ja OTL-103-4) sekä EAP:ssä hoidetuista potilaista saadut tiedot on analysoitu integroidusti Waskyran yleisen kliinisen tehon arvioimiseksi. Tässä analyysissä käytettävä populaatio sisältää kaikki 27 osallistujaa, joita hoidettiin Waskyralla.

Potilaiden ominaisuudet

Integroituun analyysiin osallisessa kokonaispopulaatiossa tutkittavien ikä geenihoidon aikana vaihteli 1,0 vuodesta 35,1 vuoteen. Kahdeksantoista osallistujaa oli alle 5-vuotiaita, ja yhdeksän oli vähintään 5-vuotiaita. Heistä kaksi oli aikuisia, jotka molemmat olivat mukana EAP:ssä. Tutkimuksittain ikävaihtelu oli 1,1–12,4 vuotta Tiget-WAS-tutkimuksessa, 1–9 vuotta OTL-103-4-tutkimuksessa ja 1,4–35,1 vuotta EAP-tutkimuksessa.

WAS-geenimutaatio luokiteltiin vaikeaksi 22 osallistujalla, ja sen vaikeus ei ollut tiedossa viidellä muulla osallistujalla. Yhteensä 26 osallistujalla oli WAS:n vaikeita kliinisiä oireita, ja Zhu-pistemäärä oli lähtötilanteessa $\geq 3,0$. Yhdellä osallistujalla, jonka kliiniset oireet olivat lievempiä (Zhu-pistemäärä 2,0), todettiin olevan vaikea WAS-mutaatio.

Waskyran antaminen

Annetut annokset vaihtelivat välillä $7,0\text{--}31,0 \times 10^6$ CD34+-solua /kg. Mediaaniannos TIGET-WAS-tutkimuksessa oli pienempi kuin OTL-103-4-tutkimuksessa ja EAP-tutkimuksessa. Viidellä TIGET-WAS-tutkimuksen osallistujalla geenihoidon lääkevalmisteen lähdemateriaalisolut saatiin kerätystä luuytimestä. Mobilisoitu perifeerinen veri, joka tuotti suuremman määrän soluja, oli CD34+-solujen lähde muilla TIGET-WAS-tutkimuksen sekä OTL-103-4-tutkimuksen ja EAP-tutkimuksen potilailla.

Tulokset

Ensisijaiset päätetapahtumat

Integroidun analyysin ensisijaiset päätetapahtumat olivat kokonaiseloonjääminen ja vaikeiden infektioiden kokonaismäärä sekä keskivaikeiden ja vaikeiden verenvuototapahtumien määrä.

Kokonaiseloonjääminen: Kaiken kaikkiaan seuranta-aika kaikilla 26 elossa olevalla osallistujalla on 2,31–13,26 vuotta. Kokonaiseloonjäämisaste oli 96 % (95 %:n luottamusväli: 82–99 prosenttia) Waskyra-hoidon jälkeen. Yksi EAP:ssä hoidettu aikuinen osallistuja kuoli sellaisen kuolemaan johtaneen vakavan haattatapahtuman seurauksena, joka ei liittynyt Waskyran.

Vaikeat infektiot: Vaikeiden infektioiden vuositaso väheni 2,00 tapahtumasta henkilövuotta kohti Waskyra-infuusiota edeltävien 12 kuukauden aikana 0,12 tapahtumaan Waskyran jälkeisten 2–3 vuoden aikana.

Keskivaikeat ja vaikeat verenvuototapahtumat: Keskivaikeiden ja vaikeiden verenvuototapahtumien yhteenlaskettu vuositaso laski 2,00 tapahtumasta henkilövuotta kohti geenihoidon edeltävien 12 kuukauden aikana 0,16 tapahtumaan henkilövuotta kohti Waskyran jälkeisten 2–3 vuoden aikana.

Taulukko 3: Integroitu analyysi: Vaikeiden infektioiden vuositaso ja keskivaikeiden/vaikeiden verenvuototapahtumien vuositaso

Vaikeat infektiot:	Ennen hoitoa (N=27)	6–18 kuukautta (N=26)	1–2 vuotta (N=26)	2–3 vuotta (N=26)
Henkilövuotta	26,99	26,08	25,98	24,97
Vaikeaa infektiota sairastavien osallistujien lukumäärä (%)	19 (70,4)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)
Vaikeiden infektioiden määrä (taso)	54 (2,001)	4 (0,154)	4 (0,154)	3 (0,120)
95 prosentin luottamusväli tasolle	1,5033–2,6110	0,0418□0,3931	0,0419□0,3942	0,0248□0,3511

Keskivaikeat + vaikeat verenvuototapahtumat	Ennen hoitoa (N=27)	0–12 kuukautta (N=27)	1–2 vuotta (N=26)	2–3 vuotta (N=26)
Henkilövuotta	26,99	26,35	25,98	24,97
Osallistujien määrä (%), joilla verenvuototapahtuma	19 (70,4)	10 (37,0)	3 (11,5)	2 (7,7)
Verenvuototapahtumien lukumäärä (taso)	54 (2,001)	21 (0,797)	4 (0,154)	4 (0,160)
95 prosentin luottamusväli tasolle	1,5033–2,6110	0,4933–1,2182	0,0419–0,3942	0,0436–0,4102

Toissijaiset päätetapahtumat

Geenikorjattujen solujen pysyvää ja vakaata kiinnittymistä havaittiin kuukauden kuluttua Waskyran kerta-annoksen antamisesta ja koko hoidon jälkeisen seurannan ajan kaikilla arvioituilla osallistujilla (n=26). Seurantajakso oli 2–9 vuotta geenihoidon jälkeen. Kaikilla osallistujilla WASP:n ilmentyminen verihituleissa ja lymfosyyteissä lisääntyi huomattavasti, verihituleiden määrä kasvoi ja T-solujen toiminta parani.

5.2 Farmakokinetiikka

Waskyra on geenihoidossa käytettävä lääkevalmiste. Se sisältää autologisia soluja, jotka on geenimuunneltu *ex vivo*. Waskyra on luonteeltaan sellainen lääkevalmiste, johon tavanomaiset farmakokinetiikkaa, imeytymistä, jakautumista, metaboliaa ja eliminaatiota koskevat tutkimukset eivät sovellu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Waskyra-valmiste on luonteeltaan sellainen lääkevalmiste, ettei tavanomainen toksikologinen arviointi sovellu sille, eikä tavanomaisia mutageenisuus-, karsinogeenisuus- sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksia ole tehty.

Waskyran farmakologia, toksikologia ja genotoksisuus arvioitiin *in vitro* ja *in vivo*. WAS-lentivirusvektorin (LVV) rakenteen ja muiden vuorovaikutuksessa olevien proteiinien samanaikaisesta ilmentymisestä riippuvaisuuden vuoksi WAS-proteiinia ei yli-ilmennyt edes suurilla vektorikappalemäärillä (VCN). Sen vuoksi ei ole havaittu toksisuutta, joka johtuu proteiinien yli-ilmentymisestä.

Toksisuustutkimuksia tehtiin *in vivo* kahdessa eri WAS:n knock-out-hiirimallissa, joissa siirrettiin WAS-lentivirusvektorilla transduoituja Lin-negatiivisia soluja. Näissä tutkimuksissa osoitettiin, että siirteen kiinnittyminen, imukudosten erilaistuminen ja levittäminen oli normaalia, eikä ilmennyt haitallisia kliinisiä merkkejä, kuolemantapauksia tai patologisia muutoksia liittyen WAS-lentivirusvektorin integrointiin. Kummassakaan mallissa ei havaittu toksisuutta eikä tuumorigeneesin lisääntymistä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dimetyylisulfoksidi
Natriumkloridi
Ihmisen albumiiniliuos

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Säilyvyys

6 kuukautta.

Sulatuksen jälkeen enintään 2 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C). Valmistettaessa valmisteita, joissa on 2×10^6 solua/ml, enimmäisaika huoneenlämmössä tulisi olla 45 minuuttia.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Waskyra-infuusiopussit on säilytettävä nestemäisen typen höyryfaasissa (< -130 °C), ja niiden on pysyttävä jäätyneinä, kunnes potilas on valmis hoitoon. Näin varmistetaan, että potilaalle annetaan elinkykyisiä soluja.

Infuusiopussit on pidettävä metallikaseteissa. Suojapussin sinetin saa rikkoa vasta sulatuksen jälkeen. Ei saa pakastaa uudelleen sulatuksen jälkeen.

Sulatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkauksen tyyppi ja sisältö

Etyleenivinyyliasetaatista (EVA) valmistettu 50 ml:n infuusiopussi, jossa on kaksi venttiiliporttia. Pussit on pakattu EVA-suojapussiin, ja ne on laitettu metallikasetin sisälle.

Waskyra toimitetaan valmistuslaitoksesta hoitoyksikön säilytystiloihin kylmäkuljetussäiliössä, jossa voi olla useita yhdelle potilaalle tarkoitettuja metallikasetteja.

Kukin metallikasetti sisältää yhden Waskyra-infuusiopussin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

Waskyra on kuljetettava laitoksen sisällä suljetuissa, hajoamattomissa ja vuotamattomissa säiliöissä.

- Tämä lääkevalmiste sisältää geenimuunneltuja ihmisen verisoluja. Waskyra-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä suojakäsineitä, suojavaatetusta ja silmiensuojaimia), jotta vältetään tartuntatautien mahdollinen leviäminen.
- Waskyra on säilytettävä < -130 °C:ssa siihen saakka, kunnes pussin sisältö sulatetaan infuusiota varten.

Annettavan annoksen määrittäminen

- Infuusiotilavuus on määritettävä huolellisesti potilaan iän ja painon perusteella. Jos infusoitava Waskyra-annos sisältää useamman kuin yhden pussin, ennen infuusiota on varmistettava, että tilavuus, joka lääkevalmisteesta on määrä infusoida, on yhteensopiva DMSO:n suositellun saantiraja-arvon kanssa: annetun DMSO:n kokonaistilavuuden on oltava < 1 prosentti potilaan arvioidusta plasmatilavuudesta. Näin ollen annettavan Waskyran enimmäistilavuuden on oltava < 20 prosenttia potilaan arvioidusta plasmatilavuudesta (ks. kohta 4.4).

Infuusion valmistelu

- Yhdellä potilaalla voi olla useita infuusiopusseja. Kukin infuusiopussi on suojapussissa, joka on laitettu metallikasetin sisälle.
- Suojapussissa oleva(t) infuusiopussi(t) on pidettävä metallikasetissa (-kaseteissa) nestetyypen höyryfaasissa $< -130\text{ °C}$:ssa siihen saakka, kunnes lääkevalmisteen sulatus ja antaminen on ajankohtaista.
- Laske kaikki infuusiopussit ja varmista, ettei minkään infuusiopussin viimeinen käyttöpäivä ole umpeutunut.

Ennen sulatusta tehtävät tarkastukset

- Älä ota metallikasettia pois kryogeenisestä säilytyspaikasta tai sulata Waskyraa, ennen kuin potilas on valmis infuusiota varten. Waskyraa sisältävän infuusiopussin (sisältävien infuusiopussien) sulattaminen ja infuusion antaminen on sovitettava ajallisesti yhteen. Vahvista infuusion antoaika etukäteen ja määritä sulatuksen alkamisaika siten, että lääkevalmiste on käyttövalmis infuusiota varten, kun potilas on siihen valmis.
- Avaa metallikasetti ja tarkasta, että suojapussi ja infuusiopussi ovat ehjiä ennen sulatusta. Jos infuusiopussissa on vaurioita, noudata ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevia paikallisia määräyksiä ja ota yhteyttä myyntiluvan haltijaan välittömästi.
- Ennen Waskyran sulattamista on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa yksilöllisiä potilastietoja, jotka on ilmoitettu pakkauksen etiketeissä ja eräselosteessa (LIS). Waskyra on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön. Älä sulata tai infusoi Waskyraa, jos infuusiopussissa oleva potilaskohtainen etiketti ei vastaa hoidettavan potilaan tietoja. Myös annettavien infuusiopussien kokonaismäärä on tarkistettava eräselosteessa (LIS) olevista potilaskohtaisista tiedoista.

Sulattaminen

- Kun olet ottanut infuusiopussin varovasti pois metallikasetista, sulata se sinetöidyssä suojapussissaan 37 °C :ssa sellaisessa sulatuslaitteessa, jota voi valvoa, kunnes infuusiopussissa ei ole enää näkyvää jäätä.
- Kun pussi on sulanut, se on poistettava sulatuslaitteesta heti. On suositeltavaa antaa Waskyra välittömästi, kun se on sulatettu. Näin valmiste on varmasti käyttökelpoinen. Valmisteen anto on saatettava päätökseen kahden tunnin kuluessa siitä, kun se on sulatettu.
- Avaa suojapussi varovasti ja ota infuusiopussi pois suojapussista. Infuusiopussi on säilytettävä huoneenlämmössä ($20\text{--}25\text{ °C}$) infuusion antamiseen saakka. Hiero infuusiopussia varovasti, jotta solut resuspendoituvat. Tarkasta infuusiopussin sisältö vielä sen varalta, ettei siihen ole jäänyt näkyviä solukasautumia. Pienet solumateriaalipaakut yleensä hajoavat ja sekoittuvat liuokseen, kun pussia hierotaan varovasti käsin. Älä ravista pussia.
- Infuusiopussia ei saa pestä, lingota ja/tai resuspendoida uuteen väliaineeseen eikä siitä saa ottaa näytteitä ennen infuusiota.
- Waskyraa ei tule säteilyttää, koska säteily voi inaktivoida valmisteen.
- Jos potilaan hoitoannosta varten on toimitettu useampi kuin yksi infuusiopussi, seuraavan pussin saa sulattaa vasta, kun edellisen pussin sisältö on infusoitu kokonaan.

Antaminen

- Waskyra on annettava keskuskaskimokatetrin kautta infuusiona laskimoon antopaikan soluhoidtovalmisteita koskevien vakiomenettelyjen mukaisesti.
- Antovälineistönä suositellaan käytettävän verensiirtosarjaa, jossa on $200\text{ }\mu\text{m}$:n suodatin.
- Kukin pussi on infusoitava painovoimaisesti kahden tunnin kuluessa sulattamisesta, jotta valmisteen käyttökelpoisuus pysyy niin hyvänä kuin mahdollista. Kahden tunnin aika sisältää myös mahdolliset keskeytykset infuusion aikana.

- Enimmäisinfuusionopeus on 5 ml/kg/h, ja kunkin pussin sisältö on infusoitava noin 30 minuutin kuluessa.
- Jos tarvitaan useampi kuin yksi pussi Waskyaa, on sulatettava yksi lääkepussi kerrallaan.
- Potilaita, jotka eivät ole altistuneet DMSO:lle aikaisemmin, on tarkkailtava tiiviisti. Elintoimintoja (verenpainetta, sykettä ja happisaturaatiota) sekä mahdollisten oireiden ilmaantumista on seurattava kolmen tunnin ajan infuusion jälkeen.
- Huuhtelee infuusion päätyttyä kaikki infuusiopussissa ja letkuissa jäljellä oleva Waskyra natriumkloridia (9 mg/ml / 0,9 %) sisältävällä injektionesteellä. Näin varmistetaan, että potilas saa infuusiosta mahdollisimman paljon soluja. Infuusiotilavuus on määritettävä huolellisesti potilaan iän ja painon perusteella.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

- Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki materiaalit, jotka ovat olleet kosketuksissa Waskyra-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte) on käsiteltävä ja hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisenä jätteenä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Vahinkoaltistuminen

- Vahinkoaltistumisen tapahduttua on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat mahdollisesti joutuneet kosketuksiin Waskyran kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fondazione Telethon, ETS
Via Varese 16/B
00185 Rooma
Italia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1996/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Waskyran markkinoille tuloa kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava toimivaltaisen kansallisen viranomaisen kanssa vanhemmille/huoltajille ja terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettun perehdytysmateriaalin sisällöstä ja muodosta, lääkkeen määräämiseen liittyvistä rajoituksista ja kontrolloidusta saannista / valmistesuostumuslomakkeesta, mukaan lukien viestintävälineet, jakelutavat ja ohjelman muut mahdolliset näkökohdat.

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitetuissa perehdytys- ja turvallisuusohjetyökaluissa on korostettava terveydenhuollon ammattilaisille Waskyran merkittäviä riskejä ja annettava ohjeet siitä, miten riskejä voidaan minimoida. Riskejä ovat esimerkiksi leukemian/lymfooman tai kiinteiden elinten pahanlaatuisten kasvainten mahdollinen riski, tarve seurata hoidettuja potilaita onkogeenisen transformaation, leukemian tai lymfooman tai kiinteiden elinten pahanlaatuisten kasvainten merkkien ja oireiden varalta sekä siirteen kiinnittymishäiriön mahdolliset riskit. Heille on korostettava tarkkailun ja pitkäaikaisen seurannan merkitystä.

Vanhempien/huoltajien osalta perehdytysaineistossa kerrotaan, miten heidän on toimittava ja milloin ja miten on otettava yhteyttä erikoislääkäriin, jos haittavaikutuksia, oireita tai huolenaiheita ilmenee, ja miten haittavaikutuksista on ilmoitettava ja korostetaan säännöllisen ja pitkäaikaisen seurannan tärkeyttä.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Waskyraa markkinoidaan, on käytössä järjestelmä, jolla valvotaan valmisteen jakelua tarkemmin kuin tavanomaisten riskinminimointitoimien mukaisella valvonnalla.

Seuraavien vaatimusten on täyttyvä ennen valmisteen määräämistä, valmistamista, jakelua ja käyttöä:

- Waskyraa on saatavana vain sellaisissa erikoissairaanhoidon yksiköissä, joiden osalta myyntiluvan haltija on varmistanut, että potilaan solujen ja valmistetun lääkevalmisteen välinen jäljitys on mahdollista hoitavan sairaalan ja valmistuslaitoksen välillä.
- Waskyraa annetaan erikoistuneessa elinsiirtoyksikössä, ja sen antavat lääkärit, joilla on aiempaa kokemusta Wiskott-Aldrichin oireyhtymää sairastavien potilaiden hoidosta sekä autologisten ex vivo CD34+-geenihoitovalmisteiden käytöstä.
- Ennen hoidon aloittamista on täytettävä valmistesuostumuslomake.
- Hoitoyksiköt valitaan tarvittaessa yhteistyössä kansallisten terveysviranomaisten kanssa.
- Terveydenhuollon ammattilaiset saavat koulutusta lääkärin perehdytys- ja turvallisuusohjetyökaluista osana yksikön pätevytymisprosessia.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen interventiotutkimus (PASS): Jotta voidaan luonnehtia tarkemmin Waskyran pitkäaikaista turvallisuutta ja tehoa Wiskott-Aldrichin oireyhtymää (WAS) sairastavilla vähintään 6 kuukauden ikäisillä potilailla, joilla on mutaatio WAS-geenissä ja joille hematopoieettinen kantasolusiirto on asianmukainen ja joille ei ole saatavilla HL-antigeenin suhteen sopivaa hematopoieettisten kantasolujen luovuttajaa, myyntiluvan haltijan on tehtävä myyntiluvan myöntämisen jälkeinen interventiotutkimus ja toimitettava sen tulokset sovitun protokollan mukaisesti.	Lopullinen kliininen tutkimusraportti: 31. joulukuuta 2046

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

METALLIKASETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Waskyra $2-10 \times 10^6$ solua/ml infuusioneste, dispersio
etuvedidigeeniautotemseeli (CD34⁺-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja.

Kukin potilaskohtainen infuusiopussi sisältää etuvedidigeeniautotemseeliä eräkohtaisena autologisilla CD34⁺-soluilla rikastetun populaation pitoisuutena, joka sisältää hematopoieettisia kanta- ja esisoluja (HSPC), jotka on transdusoitu *ex vivo* käyttäen ihmisen Wiskott-Aldrichin oireyhtymän (WAS) geeniä koodaavaa lentivirusvektoria.

Jokaisessa 10–20 ml:n infuusiopussissa on $2-10 \times 10^6$ solua/ml

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös dimetyylisulfoksidia, ihmisen albumiiniliuosta ja natriumkloridia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio

Yksi 10–20 ml:n infuusiopussi

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Kestoaika sulatuksen jälkeen: 2 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C)

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytys ja kuljetus pakastettuna ($< -130\text{ °C}$). Infuusiopussi on pidettävä metallikasetissa siihen saakka, kunnes se pitää sulattaa ja antaa potilaalle. Suojapussin sinetin saa rikkoa vasta sulatuksen jälkeen. Ei saa jäädyttää uudelleen sulatuksen jälkeen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääke tai jätemateriaali on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Fondazione Telethon, ETS
Via Varese 16/B
00185 Rooma
Italia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1996/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

DIN:
COI-tunniste:
SEC:
Erä:
Pussin tunniste:

Katso tälle potilaalle annettavien infuusiopussien lukumäärä ja CD34⁺-solujen pussikohtainen lukumäärä eräselosteesta.

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

Ei oleellinen.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SUOJAPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Waskyra $2-10 \times 10^6$ solua/ml infuusioneste, dispersio
etuvetidigeeniautotemseeli (CD34⁺-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja.

Kukin potilaskohtainen infuusiopussi sisältää etuvetidigeeniautotemseeliä eräkohtaisena autologisilla CD34⁺-soluilla rikastetun populaation pitoisuutena, joka sisältää hematopoieettisia kanta- ja esisoluja (HSPC), jotka on transduoitu *ex vivo* käyttäen ihmisen Wiskott-Aldrichin oireyhtymän (WAS) geenää koodaavaa lentivirusvektoria.

Yhdessä 10–20 ml:n infuusiopussissa on $2-10 \times 10^6$ solua/ml

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös dimetyylisulfoksidia, ihmisen albumiiniliuosta ja natriumkloridia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio

Yksi 10–20 ml:n infuusiopussi

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET (TARVITTAESSA)

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Kesto aika sulatuksen jälkeen: 2 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C)

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytys ja kuljetus pakastettuna (< –130 °C). Infuusiopussi on pidettävä metallikasetissa siihen saakka, kunnes se pitää sulattaa ja antaa potilaalle. Suojapussin sinetin saa rikkoa vasta sulatuksen jälkeen. Ei saa jäädyttää uudelleen sulatuksen jälkeen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääke tai jätemateriaali on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Fondazione Telethon, ETS
Via Varese 16/B
00185 Rooma
Italia

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1996/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

DIN:
COI-tunniste:
SEC:
Erä:
Pussin tunniste:

Katso tälle potilaalle annettavien infuusiopussien lukumäärä ja CD34⁺-solujen pussikohtainen lukumäärä eräselosteesta.

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

Ei oleellinen.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT
INFUUSIOPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Waskyra $2-10 \times 10^6$ solua/ml infuusioneste, dispersio
etuvedidigeeniautotemseeli (CD34⁺-solut)
Laskimoon

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP:

Kestoaika sulatuksen jälkeen: 2 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C)

4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Erä:
DIN:
SEC:
Pussin tunniste:
COI ID

Katso tälle potilaalle annettavien infuusiopussien lukumäärä ja CD34⁺-solujen pussikohtainen lukumäärä eräselosteesta.

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10–20 ml soludispersiota yhdessä pussissa.

6. MUUTA

Vain autologiseen käyttöön.

YHDELLE POTILAALLE TOIMITETTAVAAN LÄHETYKSEEN SISÄLTYVÄSSÄ ERÄSELOSTEESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Waskyra 2–10 × 10⁶ solua/ml infuusioneste, dispersio
etuvetidigeeniautotemseeli (CD34⁺-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologisilla CD34⁺-soluilla rikastettu populaatio, joka sisältää hematopoieettisia kanta- ja esisoluja (HSPC), jotka on transduoitu *ex vivo* käyttäen ihmisen Wiskott-Aldrichin oireyhtymän (WAS) geenää koodaavaa lentivirusvektoria.

3. SISÄLTÖ PAINON, TILAVUUDEN TAI YKSIKÖN MUKAAN SEKÄ LÄÄKEVALMISTEEN ANNOS

TIEDOT TOIMITETUSTA ERÄSTÄ (TOIMITETUISTA ERISTÄ)

Seuraava erä (seuraavat erät) sisältyy (sisältyvät) siirtoon:

Erän numero	Pussin tunnistus:	Infuusioidispersiön tilavuus (ml)	Vahvuus (x10 ⁶ solua/ml)	CD34 ⁺ -solujen kokonaismäärä (x10 ⁶)	Viimeinen käyttöpäivämäärä (PP-KK-VVVV)

Pussien kokonaismäärä:

CD34⁺-solujen kokonaismäärä (x10⁶):

Toimitettu annos (laskettuna sen perusteella, mikä on potilaan paino solujen keräämishetkellä) on:

× 10⁶ CD34⁺-solua/kg

Waskyran suositeltu vähimmäisannos on 7 × 10⁶ CD34⁺-solua/kg. Kliinisissä tutkimuksissa on annettu annoksia, joissa on enintään 31 × 10⁶ CD34⁺ solua/kg.

Hoitavan lääkärin on määritettävä **infusoitava annos** toimitettujen CD34⁺-solujen kokonaismäärän, potilaan hoidonajankaisen painon sekä sen seikan perusteella, että jokainen käytetty pussi on annettava kokonaan.

Jos tarvitaan useampi kuin yksi pussi Waskyraa, ennen infuusiota on varmistettava, että tilavuus, joka lääkevalmisteesta on määrätty infusoida, on yhteensopiva **DMSO:n suositellun saantiraja-arvon** kanssa: annetun DMSO:n kokonaistilavuuden on oltava < 1 prosentti potilaan arvioidusta plasmatilavuudesta.

Näin ollen Waskyran annettavan enimmäistilavuuden tulee olla < 20 prosenttia potilaan arvioidusta plasmatilavuudesta.

4. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

5. MUUT ERITYISVAROITUKSET (TARVITTAESSA)

Tallenna tämä asiakirja ja pidä se saatavilla, kun valmistaudut Waskyran antamiseen

Vain autologiseen käyttöön.

6. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

SÄILYTYSTÄ JA KÄYTTÖÄ KOSKEVAT OHJEET

Säilytys ja kuljetus pakastettuna (< -130 °C). Infuusiopussi on pidettävä metallikasetissa siihen saakka, kunnes se pitää sulattaa ja antaa potilaalle. Suojapussin sinetin saa rikkoa vasta sulatuksen jälkeen. Ei saa jäädyttää uudelleen sulatuksen jälkeen.

Säilyvyysaika: 6 kuukautta < -130 °C:n lämpötilassa. Kesto aika sulatuksen jälkeen: 2 tuntia huoneenlämmössä (20–25 °C)

7. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ JA MUUT ERÄKOHTAISET TIEDOT

Tiedot esitetään edellä osiossa 3 olevassa taulukossa.

8. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääke tai jättemateriaali on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

9. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

COI-tunniste:

Paino ensimmäisellä solukeräyskerralla (kg):

DIN:

SEC:

10. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Fondazione Telethon, ETS
Via Varese 16/B
00185 Rooma

Italia

11. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1996/001

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausselosteella: Tietoa potilaalle tai huoltajalle

Waskyra 2–10 × 10⁶ solua/ml infuusioneste, dispersio etuvetidigeeniautotemseeli

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle (tai lapsellesi) annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle potilaskortin, joka sisältää tärkeää turvallisuustietoa Waskyra-hoidosta. Lue kortti huolellisesti ja noudata siinä annettuja ohjeita.
- Pidä potilaskortti aina mukana ja näytä se lääkärille tai sairaanhoitajalle, kun tapaat lääkärin tai sairaanhoitajan tai menet sairaalaan.
- Tämän pakkausselosteen tiedot on tarkoitettu sinulle tai lapsellesi, mutta pakkausselosteessa sanotaan vain ”sinä”.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Waskyra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin sinulle annetaan Waskyraa?
3. Miten Waskyra valmistetaan ja annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Miten Waskyraa säilytetään
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Waskyra on ja mihin sitä käytetään

Waskyra on geenihoidossa käytettävä valmiste, jonka vaikuttava aine on etuvetidigeeniautotemseeli. Geenihoidossa käytettävä valmiste toimii kuljettamalla geenin elimistöön geenivirheen korjaamiseksi. Tämä lääke on valmistettu erityisesti sinulle, omista verta muodostavista soluistasi.

Waskyraa käytetään Wiskott-Aldrichin oireyhtymäksi (WAS) kutsutun vakavan sairauden hoitoon vähintään 6 kuukauden ikäisillä henkilöillä, joilla on mutaatio WAS-geenissä ja joille hematopoieettisten kantasolujen siirto on tarkoituksenmukaista eikä perheessäsi ole sopivaa luovuttajaa hematopoieettisten kantasolujen siirtoon. Hematopoieettiset kantasolut ovat epäkypsiä soluja, jotka voivat kehittyä kaikenlaisiksi verisoluiksi, kuten valkosoluiksi, punasoluiksi ja verihiutaleiksi (komponentteja, jotka auttavat verta hyytymään).

WAS-potilailla on mutaatio (muutos) geenissä, joka antaa ohjeita WAS-proteiinin valmistukseen. WAS-proteiini auttaa valkosoluja liikkumaan ja torjumaan infektioita asianmukaisesti sekä auttaa verihiutaleita muodostumaan oikein verenvuodon tyrehtyttämiseksi. Geenissä oleva mutaatio johtaa vialliseen tai puuttuvaan WAS-proteiiniin. Tämä voi aiheuttaa hengenvaarallisia komplikaatioita, kuten verenvuototapahtumia ja infektioita.

Waskyra valmistetaan käyttämällä omia hematopoieettisia kantasolujasi, joita muokataan laboratoriossa käyttäen virusta. Virusta on muutettu siten, että se ei voi levitä elimistössä, mutta se voi toimittaa oikeanlaisen kopion WAS-geenistä hematopoieettisiin kantasoluihin. Muunnetut

hematopoieettiset kantasolut annetaan takaisin potilaalle infuusion (tiputuksen) avulla, ja ne voivat tuottaa verisoluja, jotka pystyvät tuottamaan WAS-proteiinia, minkä odotetaan parantavan sairautta.

Jos sinulla on kysymyksiä siitä, miten Waskyra vaikuttaa tai miksi tätä lääkettä on määrätty, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin sinulle annetaan Waskyraa?

Sinulle ei saa antaa Waskyraa

- jos olet allerginen jollekin tämän lääkkeen ainesosalle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, kysy lääkäriltä neuvoa
- jos olet aiemmin saanut veren kantasoluista valmistettua geenihoitoa tai allogeenisen hematopoieettisten kantasolujen siirron, ja on havaittu luovuttajan jäännösoluja.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen kuin sinulle annetaan Waskyraa

Lääkäri

- tarkistaa keuhkot, sydän, munuaiset, maksan, aivot, ihon, kilpirauhaset sekä keskeiset parametrit kuten verenpaineen. Ennen hoitoa on tehtävä yleinen lääketieteellinen arviointi.
- tarkistaa, onko sinulla merkkejä infektiosta. Kaikki infektiot on hoidettava ennen Waskyran antamista sinulle.
- tarkistaa, ettei sinulla ole hepatiitti B-, hepatiitti C-, ihmisen T-lymfotrooppinen virus (HTLV)-, HIV- tai mykoplasmainfektiota. Jos sinulla on aktiivinen infektio jonkin tällaisen taudinaiheuttajan vuoksi, Waskyra-hoitoa voidaan lykätä tai se voidaan keskeyttää.
- tarkistaa luuytimeä, ettei sinulla ole merkkejä leukemiasta tai myelodysplasiasta (sairaus, jossa luuydin ei tuota tarpeeksi terveitä verisoluja tai verihiutaleita). Jos sinulla on merkkejä näistä sairauksista, ne voivat estää sinua saamasta Waskyra-hoitoa.

Ennen Waskyra-hoitoa

- Ennen kuin Waskyra annetaan sinulle, valmiste testataan sen varmistamiseksi, ettei siinä ole tarttuvia mikrobeja, koska teoreettinen infektioriski on olemassa. Lääkärit ja sairaanhoitajat tarkkailevat koko infuusion ajan infektion merkkejä, kuten kuumetta, vilunväristyksiä, hikoilua, väsymystä, kurkkukipua jne., ja antavat tarvittaessa hoitoa. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee näitä merkkejä tai oireita.

Kun sinulle annetaan Waskyraa

- Tiedot solupohjaisista lääkevalmisteista, kuten Waskyrasta, on säilytettävä sairaalassa 30 vuoden ajan. Säilytettävät tiedot ovat nimesi ja vastaanottamasi Waskyran eränumero.

Waskyra-hoidon jälkeen

- Waskyran saamisen jälkeen sinua seurataan säännöllisillä verikokeilla. Tähän sisältyy veren vasta-aineiden (*immunoglobuliinien*) mittaaminen. Jos immunoglobuliinitaso on alhainen, immunoglobuliinikorvaushoito voi olla tarpeen. Lääkäri keskustelee tästä kanssasi tarvittaessa.
- Sinulle saatetaan antaa infektiolääkkeitä (bakteeri-, sieni- ja viruslääkkeitä) infektioiden ehkäisyyn ja hoitoon erityisesti esihoitoa seuraavan neutropenijakson aikana. Sairaalahoidon aikana on toteutettava infektionhallintatoimia ja eristystoimenpiteitä paikallisten määräysten mukaisesti.

- Sytomegaloviruksen, Epstein-Barrin viruksen, herpes simplex -viruksen ja adenoviruksen viruskuorma määritetään perifeerisestä verestä viikoittain päivään +90 asti. Jos testitulos on toistuvasti negatiivinen, testiväliä voidaan pidentää päivän +90 jälkeen. Jos sinulla on positiivinen sytomegalovirustulos, annetaan ennaltaehkäisevää hoitoa gansikloviirillä, valgansikloviirillä tai foskarneetilla paikallisten käytäntöjen mukaisesti.
- Verisolujen määrä saattaa vähentyä merkittävästi, esimerkiksi neutrofiilien määrä voi vähentyä voimakkaasti useiden viikkojen ajaksi esihoidon ja Waskyra-infuusion jälkeen. Sinua on siksi seurattava säännöllisesti seuraamalla täydellistä verenkuva vähintään kuuden viikon ajan infuusion jälkeen tai kunnes hematopoiesi palautuu ja infektiot ovat hallinnassa, vakio-ohjeiden ja lääketieteellisen harkinnan mukaisesti. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee väsymystä ja heikkoutta, infektiota tai saat helposti mustelmia ja verenvuotoa. Potilaalle on tukihoitona siirrettävä pakattuja säteilytettyjä punasoluja ja verihiutaleita lääketieteellisen harkinnan ja laitoksen käytännön mukaisesti.
- Siirteen kiinnittymishäiriö on mahdollisesti merkittävä riski Waskyra-infuusion jälkeen. Jos neutrofiilien määrä vähenee jatkuvasti, on aloitettava kasvutekijähoito (G-CSF = granulosityttiryhmiä stimuloiva kasvutekijä) luuytimen normaalin toiminnan edistämiseksi tai aikaisemmin, lääketieteellisen harkinnan perusteella. Jos siirteen kiinnittymishäiriö ja neutrofiilien määrä pysyy pienenä granulosityttiryhmiä stimuloivan kasvutekijän käytöstä huolimatta, suositellaan varalla olevien ei-transdusoitujen autologisten kantasolujen antamista.
- Hoidon jälkeen sinua voidaan pyytää osallistumaan seurantatutkimukseen enintään 15 vuoden ajan. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on ymmärtää paremmin Waskyran pitkän aikavälin vaikutuksia.
- Jos tarvitset verensiirron ennen Waskyran saamista ja sen jälkeen, on sinulle annettut verivalmisteet säteilytettävä. Tämä tarkoittaa sitä, että verivalmisteista vähennetään lymfosyyttien valkosolujen määrää säteilyttämällä, jotta voidaan minimoida verensiirtoon liittyvän reaktion riski. Lääkäri tarkkailee sinua mahdollisten verensiirtoon liittyvien reaktioiden varalta.
- Uuden geenin lisääminen kantasoluihin voi lisätä verisyöpien, kuten leukemian (valkosolujen syöpä) ja lymfooman (imusolujen, elimistön puolustusmekanismiin osallistuvien valkosolujen syöpä), riskiä. Vaikka tästä ei toistaiseksi ole näyttöä kliinisissä lääketutkimuksissa, tämä on mahdollista lääkkeen luonteen vuoksi. Hoidon jälkeen lääkäri seuraa sinua leukemian tai lymfooman tai kiinteiden elinten pahanlaatuisten kasvainten varalta.
- Waskyra valmistetaan käyttämällä viruksen osia, joita on muutettu siten, että ne eivät voi aiheuttaa infektiota. Tämä voi aiheuttaa virheellisen positiivisen HIV-testin tuloksen. HIV-infektio voidaan tarvittaessa sulkea pois tarkemmilla testeillä.
- Waskyran vaikuttavaa ainetta saattaa erittyä tilapäisesti veren, siemennesteen, rintamaidon, eritteiden tai ulosteiden mukana. Waskyra-hoidon jälkeen sinun ei siis ole enää mahdollista luovuttaa verta, veren komponentteja (plasmaa), elimiä, kudoksia tai soluja.

Milloin Waskyra-hoitoa ei voida saattaa loppuun?

Waskyran valmistus ei välttämättä onnistu, jos verestäsi kerättyjen kantasolujen määrä ei ole riittävä tai jos lääkkeen valmistamisessa on vaikeuksia sen jälkeen, kun kantasolut on kerätty. Tässä tapauksessa sinua voidaan pyytää toistamaan kantasolujen kerääminen, jos se on mahdollista, tai sinulle voidaan tarjota muuta hoitoa.

Ennen Waskyran antamista annetaan esihoidolääke, jolla poistetaan soluja luuytimeä ja tarjotaan tilaa Waskyran geenimuunnelluille kantasoluille, jotka voivat kiinnittyä luuytimeen.

Jos Waskyraa ei voida antaa sen jälkeen, kun sinulle on annettu esihoitolääkettä, tai jos muunnetut kantasolut eivät pysy elimistössäsi, lääkäri voi antaa sinulle infuusiosoluja aiemmin kerätystä varanäytteestä (ks. myös kohta 3 ”*Miten Waskyra valmistetaan ja annetaan*”). Näihin varasoluihin ei ole lisätty toimivaa WAS-geeniä, eivätkä ne valmista WAS-proteiinia. Jos haluat lisätietoja, ota yhteyttä hoitavaan lääkäriin.

Waskyran turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla, eikä Waskyraa voida antaa alle kuuden kuukauden ikäisille potilaille.

Muut lääkevalmisteet ja Waskyra

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös ilman reseptiä hankkimiasi lääkkeitä.

- Älä ota HIV-infektion hoitoon käytettäviä lääkkeitä ajanjaksolla, joka alkaa vähintään kuukautta ennen mobilisaatiolääkkeiden antamista tai verinäytteiden ottamista ja päättyy aikaisintaan seitsemän päivän kuluttua Waskyra-infuusiosta, koska nämä lääkkeet voivat vaikuttaa Waskyran tuotantoon ja varhaiseen toimintaan.
- Sinulle ei saa antaa **eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita** kuuteen viikkoon ennen esihoitolääkkeen antamista Waskyra-hoitoon valmistautumista varten eikä hoidon jälkeen, kun immuunijärjestelmäsi (kehon puolustusjärjestelmä) toipuu.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Waskyralla ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

Raskaus ja imetys

Tätä hoitoa ei saa antaa raskauden aikana esihoitolääkkeen mahdollisten vaikutusten vuoksi. Waskyran vaikutuksia raskaana oleviin naisiin ei tunneta. Keskustele lääkärin kanssa raskaudesta Waskyran saamisen jälkeen.

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana Waskyra-hoidon jälkeen, keskustele asiasta välittömästi lääkärin kanssa.

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinulle tehdään raskaustesti ennen mobilisaation ja esihoitolääkkeiden aloittamista sen varmistamiseksi, ettet ole raskaana.

Ehkäisy miehillä ja naisilla

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, tai mies, joka voi siirtää lapsen, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää mobilisaatiohoidon alusta asti ja vähintään kuuden kuukauden ajan Waskyran saamisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa siitä, mitkä ehkäisymenetelmät ovat sopivia.

Imetys

Imetys on lopetettava esihoidon aikana esihoitolääkkeen mahdollisten vaikutusten vuoksi. Ei tiedetä, erittyvätkö Waskyran ainesosat rintamaitoon.

Lääkäri keskustele kanssasi imetyksen hyödyistä vauvallesi verrattuna hoidon mahdollisiin riskeihin.

Miesten ja naisten hedelmällisyys

Voi olla, ettet voi tulla raskaaksi tai siittää lasta sen jälkeen, kun olet saanut esihoitolääkkeen. Sinun on keskusteltava vaihtoehtoista lääkärin kanssa ennen hoitoa. Näitä voivat olla muun muassa sukusolujen (esimerkiksi munasolujen tai siittiöiden) säilyttäminen myöhempää käyttöä varten.

Waskyra sisältää natriumia ja dimetyylisulfoksidia (DMSO:ta)

Yksi annos lääkevalmistetta sisältää 35–560 mg natriumia (ruokasuolan pääainesosa). Tämä vastaa 2–28 prosenttia aikuiselle suositellusta päivittäisestä natriumin enimmäismäärästä. Natriumin suositeltua enimmäissaantimäärää (2 g/vrk) aikuisilla on mukautettava alaspäin lasten energiantarpeen perusteella suhteessa aikuisten energiantarpeeseen.

Tämä lääke sisältää 55 mg/ml DMSO:ta (pakastettujen solujen säilyttämisessä käytettävää ainetta), joka voi aiheuttaa äkillisiä ja vaikeita allergisia reaktioita. Lääkärin tai sairaanhoitajan on seurattava sinua tarkasti mahdollisten reaktioiden varalta infuusion aikana ja kerran tunnissa kolmen tunnin ajan infuusion jälkeen.

3. Miten Waskyra valmistetaan ja annetaan

Koska Waskyra valmistetaan omista hematopoieettisista kantasoluistasi, sinulta kerätään verta lääkkeen valmistamista varten noin 2–3 kuukautta ennen hoitoa. Kantasolut voidaan kerätä laskimosta otetusta verestä. Jos haluat lisätietoja, ota yhteyttä hoitavaan lääkäriin.

Kun kantasoluja kerätään verestä:

- Ennen Waskyran antamista sinulle annetaan kahdentyyppisiä lääkkeitä:
 - **mobilisaatiolääke**, jolla siirretään veren kantasoluja luuytimestä verenkiertoon
 - **esihoitolääkkeitä**, jotta luuytimeen saadaan tilaa uusille kantasoluille, joita sinulle annetaan

Lisätietoja löytyy näiden lääkkeiden pakkausselosteista.

(Lisätietoja näistä lääkkeistä, mukaan lukien mahdolliset haittavaikutukset, on kohdassa 3 ”*Miten Waskyra valmistetaan ja annetaan*”, sekä kohdassa 4 ”*Mahdolliset haittavaikutukset*”).

- Veren kantasolut kerätään tilapäisesti asetetusta keskuslaskimokatetrasta. Keskuslaskimokatetri on ohut ja joustava putki, jonka lääkäri asettaa suureen laskimoon verenkiertoon pääsemiseksi. Toinen katetri asetetaan ennen esihoidon aloittamista Waskyran ja muiden lääkkeiden infuusion mahdollistamiseksi ja veren keräämiseksi testausta varten. Katetrin asettamisen yhteydessä voi esiintyä haittavaikutuksia, kuten infektioita ja verenvuotoa, mutta kaikki eivät saa niitä. Lääkäri ja sairaanhoitaja tarkkailevat mahdollisia komplikaatioita.
- Sinulle annetaan ensin niin sanottua mobilisaatiolääkettä, jonka tarkoituksena on siirtää veren kantasoluja luuytimestä verenkiertoon (ks. kohta 2 ”*Varoitukset ja varotoimet*”).
- Sen jälkeen veren kantasolut voidaan kerätä koneella, joka erottelee veren komponentit (*afereesilaitte*). Kantasoluja voidaan joutua keräämään useampana kuin yhtenä päivänä, jotta niitä saadaan tarpeeksi Waskyran valmistamista varten.

Verestä kerätyt kantasolut jaetaan seuraaviin osiin:

- **varanäyte**, joka pakastetaan ja varastoidaan, ja annetaan varakantasoluina, jos Waskyraa ei voida antaa tai se ei toimi (ks. kohta 2 ”*Milloin Waskyra-hoitoa ei voida saattaa loppuun?*”).
- **hoitonäyte**, joka toimitetaan valmistajalle Waskyran valmistusta varten lisäämällä toimiva kappale WAS-geenistä näytteen kantasoluihin.

Miten sinulle annetaan Waskyraa

- Waskyra annetaan erikoistuneessa hoitoyksikössä, ja sen antavat lääkärit, jotka on koulutettu tämän tyyppisen lääkkeen käyttöön.
- Waskyra annetaan tiputuksena (infuusiona) laskimoon keskuslaskimokatetrin kautta. On mahdollista, että lääkettä annetaan useampi kuin yksi pussi.
- Lääkärit tarkistavat, että kaikki Waskyra-infusiopussit on tunnistettu valmistetuiksi omasta näytteestäsi.
- Waskyra on kertahoito. Sitä ei anneta sinulle uudelleen.

Milloin	Mitä tapahtuu	Miksi
Noin 2 kuukautta ennen Waskyra-infusiota	Mobilisaatiolääkkeet annetaan injektiona ihon alle 4–6 päivän ajan.	Veren kantasolujen siirtämiseksi luuytimestä verenkiertoon.
Noin 2 kuukautta ennen Waskyra-infusiota	Mobilisoitu veri kerätään 2–3 päivän aikana.	Waskyran valmistamiseen tarvittavien veren kantasolujen saamiseksi. Osa kerätyistä kantasoluista säilytetään erillään, jotta niitä voidaan tarvittaessa käyttää varasoluina.
Noin 3 viikkoa ennen Waskyra-infusiota	Rituksimabi-nimistä lääkettä annetaan kerta-annoksena laskimoon katetrin kautta.	Vähennetään kehoon kohdistuvia vasta-aineita tuottavien valkosolujen määrää ja autetaan geenikorjattuja soluja vakiintumaan Waskyra-infuusion jälkeen.
5 päivää ennen Waskyra-infusiota	Kahta esihoitolääkettä (busulfaani ja fludarabiini) annetaan 2–3 päivän ajan sairaalassa laskimoon katetrin kautta.	Luuytimen valmistelemiseksi käsittelyä varten. Nämä lääkkeet tuhoavat luuytimen soluja, jotta ne voidaan korvata Waskyran geenikorjatuilla soluilla.
15–30 minuuttia ennen Waskyra-infusiota	Voidaan antaa antihistamiiniksi kutsuttu lääke.	Se auttaa ehkäisemään mahdollisen infuusion liittyvän allergisen reaktion.
Waskyra-infuusion aloitus	Waskyra annetaan tiputuksena (infuusiona) laskimoon. Infuusio annetaan sairaalassa, ja yhden pussin tiputus kestää noin 30 minuuttia. Pussien lukumäärä vaihtelee potilaskohtaisesti.	Oikeanlaisen WAS-geenin sisältävien kantasolujen syöttämiseksi verenkiertoon, joka kuljettaa ne luuytimeen.
Waskyra-infuusion jälkeen	Olet sairaalassa noin 4–8 viikkoa.	Palautuaksesi. Sinua seurataan sen varmistamiseksi, että hoito tehoa ja mahdollisia haittavaikutuksia voidaan hoitaa, kunnes lääkäri on vakuuttunut siitä, että sinun on turvallista lähteä sairaalasta.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Waskyralla suoritettujen kliinisten tutkimusten aikana itse lääkevalmisteelle ei ole osoitettu haittavaikutuksia. Lääkkeen saamiseksi tarvittavat menettelyt ja lääkkeet yhdessä sairautesi kanssa voivat kuitenkin aiheuttaa haittavaikutuksia, vaikka kaikki eivät saa niitä.

Vakavat haittavaikutukset – hakeudu välittömästi lääkäriin

Pyydä kiireellistä lääketieteellistä neuvontaa heti, jos huomaat jonkin seuraavista (ne voivat olla vakavia):

Useiden seuraavien oireiden yhdistelmä: kuume ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), vilunväristykset, yskä, hengenahdistus, nopea syke, sekavuus, vakava huonovointisuus. Tämä voi tarkoittaa vakavaa infektiota (mukaan lukien Aspergillus-infektio), sepsistä (mukaan lukien Pseudomonas-sepsis) tai aspiraatiokeuhkokuumetta – hakeudu välittömästi hoitoon.

Epätavalliset mustelmat tai verenvuoto, kalpeus, äärimmäinen väsymys, sekavuus, virtsaamisen väheneminen tai jalkojen/nilkkojen turvotus voivat viitata pienten verisuonten verihyytymiin eli tromboottiseen mikroangiopatiaan – hakeudu välittömästi hoitoon.

Vatsan kipu, turvotus, äkillinen painonnousu, ihon tai silmien keltaisuus ja tumma virtsa viittaavat vaikeaan maksasairauteen (maksan veno-okklusiivinen tauti), jota voi esiintyä esihoitolääkkeiden antamisen jälkeen – ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Ylemmän ruoansulatuskanavan verenvuoto: verioksennus tai kahvinpuruilla näyttävän aineen oksentaminen, mustat tervamaiset ulosteet, heikotuksen tai huimauksen tunne – hakeudu välittömästi hoitoon.

Vaikeat yliherkkyyssreaktiot (allergiset reaktiot), kuten sokki, ihottuma, nokkosihottuma, kutina, punoitus, huulten, kasvojen, kielen tai kurkun turpoaminen, hengityksen vinkuminen tai hengitysvaikeudet, huimaus tai pyörtyminen – hakeudu välittömästi hoitoon.

Verensiirtoreaktio (verensiirron aikana tai sen jälkeen): kuume tai vilunväreet, hengenahdistus, rintaja selkäkipu, tumma virtsa – hakeudu välittömästi hoitoon.

Muut haittavaikutukset (lueteltu niiden yleisyyden mukaan, alkaen yleisimmistä haittavaikutuksista)

Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä)
Stomatiitti (arkuus tai haavaumat suussa)

Yleiset (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

Influenssa (flunssa)

Virtsatieinfektiot

Neutropenia (alhainen veren valkosolujen määrä)

Anemia (alhainen veren punasolujen määrä)

Vatsakipu

Ripuli, verinen ripuli

Oksentelu

Nokkosihottuma

Sokki

Huulen turvotus

Aftahaavauma (suun haavaumat)

Eryteema (ihon punoitus)

Pyreksia (kuume)

Limakalvotulehdus (suun, nenän/nielun tai suoliston limakalvon tulehdus)

Suurentuneet maksaentsyymiarvot (verikokeissa havaittu maksaentsyymiarvojen nousu)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä ([Liite V](#)) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Miten Waskyraa säilytetään

Nämä tiedot on tarkoitettu vain lääkäreille.

Koska lääke annetaan sairaalassa, sairaala on vastuussa lääkkeen asianmukaista säilytyksestä ennen käyttöä ja käytön aikana sekä lääkkeen hävittämisestä asianmukaisesti.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä lääkettä ulkopakkauksessa ja infuusiopussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Älä käytä lääkettä, jos infuusiopussi on vaurioitunut tai jos se vuotaa.

Säilytä $< -130\text{ °C}$:ssa. Älä sulata valmistetta, ennen kuin se on käyttövalmis. Sulatuksen jälkeen säilytä huoneenlämmössä ($20\text{--}25\text{ °C}$) ja käytä 2 tunnin kuluessa. Valmistettaessa valmisteita, joissa on 2×10^6 solua/ml, enimmäisaika huoneenlämmössä tulisi olla 45 minuuttia. Ei saa pakastaa uudelleen.

Säilytä infuusiopussi (infuusiopussit) metallikasetissa (-kaseteissa) sulatukseen saakka.

Suojapussin sinetin saa rikkoa vasta sulatuksen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten määräysten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Waskyra sisältää

Vaikuttava aine on etuvedidigeeniautotemseeli, joka koostuu omista kantasoluistasi, jotka sisältävät toimivia kappaleita WAS-geenistä.

Jokainen potilaskohtainen Waskyra-infuusiopussi sisältää eräkohtaisena pitoisuutena $2\text{--}10 \times 10^6$ solua/ml elinkykyistä CD34+-rikastettua solupopulaatiota.

Muita ainesosia ovat dimetyylisulfoksidi (DMSO), natriumkloridi ja ihmisen albumiiniliuos (ks. kohta 2 ”Waskyra sisältää natriumia ja DMSO:ta”).

Tämä lääke sisältää geenimuunneltuja ihmisen verisoluja.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauksen sisältö

Waskyra-infuusiodispersio on kirkas tai sameahko, väritön tai keltainen tai vaaleanpunainen solujen dispersio.

Waskyra toimitetaan 50 ml:n eteenivinyylisetaatista (EVA) valmistetuissa infuusiopusseissa, joissa on 10–20 ml dispersiota infuusiota varten. Jokainen infuusiopussi, jossa on kaksi venttiiliporttia, on pakattu EVA-suojapussiin, joka on laitettu metallikasetin sisälle.

Waskyra toimitetaan valmistuslaitoksesta hoitoyksikön säilytystiloihin kylmäkuljetussäiliössä, jossa voi olla useita yhdelle potilaalle tarkoitettuja metallikasetteja. Kukin metallikasetti sisältää yhden Waskyra-infuusiopussin.

Myyntiluvan haltija

Fondazione Telethon, ETS
Via Varese 16/B
00185 Rooma
Italia

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

On tärkeää, että luet tätä toimenpidettä koskevan sisällön kokonaan ennen Waskyran antamista.

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

Waskyra on kuljetettava laitoksen sisällä suljetuissa, hajoamattomissa ja vuotamattomissa säiliöissä.

- Tämä lääke sisältää muuntogeenisiä ihmisen verisoluja. Waskyra-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä suojakäsineitä, suojavaatetusta ja silmiensuojaimia), jotta vältetään tartuntatautien mahdollinen leviäminen.
- Waskyra on säilytettävä $< -130\text{ °C}$:ssa siihen saakka, kunnes pussin sisältö sulatetaan infuusiota varten.
- Myös annettavien infuusiopussien kokonaismäärä on tarkistettava eräselosteessa (LIS) olevista potilaskohtaisista tiedoista.

Annettavan annoksen määrittäminen

- Infuusiotilavuus on määritettävä huolellisesti potilaan iän ja painon perusteella. Jos infusoitava Waskyra-annos sisältää useamman kuin yhden pussin, ennen infuusiota on varmistettava, että tilavuus, joka lääkevalmisteesta on määrä infusoida, on yhteensopiva DMSO:n suositellun

saantiraja-arvon kanssa: annetun DMSO:n kokonaistilavuuden on oltava < 1 prosentti potilaan arvioidusta plasmatilavuudesta. Näin ollen Waskyran annettavan enimmäistilavuuden tulee olla < 20 prosenttia potilaan arvioidusta plasmatilavuudesta.

Infuusion valmistelu

- Yhdellä potilaalla voi olla useita infuusiopusseja. Kukin infuusiopussi on suojapussissa, joka on laitettu metallikasetin sisälle.
- Suojapussissa oleva(t) infuusiopussi(t) on pidettävä metallikasetissa (-kaseteissa) nestetyypen höyryfaasissa < -130 °C:ssa siihen saakka, kunnes lääkevalmisteen sulatus ja antaminen on ajankohtaista.
- Laske kaikki infuusiopussit ja vahvista, ettei minkään infuusiopussin viimeinen käyttöpäivä ole umpeutunut, eräselosteessa olevien tietojen perusteella.

Ennen sulatusta tehtävät tarkastukset

- Älä ota metallikasettia pois kryogeenisestä säilytyspaikasta äläkä sulata Waskyraa, ennen kuin potilas on valmis infuusioon. Waskyraa sisältävän infuusiopussin (sisältävien infuusiopussien) sulattaminen ja infuusion antaminen on sovitettava ajallisesti yhteen. Vahvista infuusion antoaika etukäteen ja määritä sulatuksen alkamisaika siten, että Waskyra on saatavilla infuusiota varten, kun potilas on siihen valmis.
- Avaa metallikasetti ja tarkasta, että suojapussi ja infuusiopussi ovat ehjiä ennen sulatusta. Jos infuusiopussissa on vaurioita, noudata ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevia paikallisia määräyksiä ja ota välittömästi yhteyttä myyntiluvan haltijaan.
- Ennen Waskyran sulattamista on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa pakkauksen etiketeissä ilmoitettuja yksilöllisiä potilastietoja. Waskyra on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön. Älä sulata tai infusoi Waskyraa, jos infuusiopussissa oleva potilaskohtainen etiketti ei vastaa hoidettavan potilaan tietoja.

Sulattaminen

Kun olet ottanut infuusiopussin varovasti pois metallikasetista, sulata se sinetöidyssä suojapussissaan 37 °C:ssa sellaisessa sulatuslaitteessa, jota voi valvoa, kunnes infuusiopussissa ei ole enää näkyvää jäätä.

- Kun pussi on sulanut, se on poistettava sulatuslaitteesta heti. On suositeltavaa antaa Waskyra välittömästi, kun se on sulatettu. Näin valmiste on varmasti käyttökelpoinen.
- Avaa suojapussi varovasti ja ota infuusiopussi pois suojapussista. Infuusiopussi on säilytettävä huoneenlämmössä (20–25 °C) infuusion antamiseen saakka.
- Hiero infuusiopussia varovasti, jotta solut resuspendoituvat. Tarkasta infuusiopussin sisältö vielä sen varalta, ettei siihen ole jäänyt näkyviä solukasautumia. Pienet solumateriaalipaakut yleensä hajoavat ja sekoittuvat liuokseen, kun pussia hierotaan varovasti käsin. Älä ravista pussia.
- Infuusiopussia ei saa pestä, lingota ja/tai resuspendoida uuteen väliaineeseen eikä siitä saa ottaa näytteitä ennen infuusiota.
- Waskyraa ei tule säteilyttää, koska säteily voi inaktivoida valmisteen.
- Jos potilaan hoitoannosta varten on toimitettu useampi kuin yksi infuusiopussi, seuraavan pussin saa sulattaa vasta, kun edellisen pussin sisältö on infusoitu kokonaan.

Antaminen

- Waskyra on annettava keskuslaskimokatetrin kautta infuusiona laskimoon, erikoistuneen hoitoyksikön soluhoidoivalmisteita koskevien vakiomenettelyjen mukaisesti.
- Antovälineistönä suositellaan käytettävän verensiirtosarjaa, jossa on 200 µm:n suodatin.
- Kukin pussi on infusoitava painovoimaisesti kahden tunnin kuluessa sulattamisesta, jotta valmisteen käyttökelpoisuus pysyy niin hyvänä kuin mahdollista. Kahden tunnin aika sisältää myös mahdolliset keskeytykset infuusion aikana.
- Enimmäisinfuusionopeus on 5 ml/kg/h, ja kunkin pussin sisältö on infusoitava noin 30 minuutin kuluessa.
- Jos Waskyran tarvitaan useampi kuin yksi pussi, lääkevalmistetta saa sulattaa vain yhden pussin kerrallaan.
- Potilaita, jotka eivät ole altistuneet DMSO:lle aikaisemmin, on tarkkailtava tiiviisti. Elintoimintoja (verenpainetta, sykettä ja happisaturaatiota) sekä mahdollisten oireiden ilmaantumisesta on seurattava kolmen tunnin ajan infuusion jälkeen.
- Huuhteleva infuusion päätyttyä kaikki infuusiopussissa ja letkuissa jäljellä oleva Waskyra natriumkloridia (9 mg/ml / 0,9 %) sisältävällä injektionesteellä. Näin varmistetaan, että potilas saa infuusiosta mahdollisimman paljon soluja. Infuusiotilavuus on määritettävä huolellisesti potilaan iän ja painon perusteella.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki materiaalit, jotka ovat olleet kosketuksissa Waskyra-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte) on käsiteltävä ja hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisena jätteenä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Vahinkoaltistuminen

- Vahinkoaltistumisen tapahduttua on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat mahdollisesti joutuneet kosketuksiin Waskyran kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.