

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Waskyra $2-10 \times 10^6$ stanica/ml disperzija za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Waskyra (etuvetidigen autotemcel) je genetski modificirana autologna populacija obogaćena CD34+ stanicama koja sadrži hematopoetske matične i progenitorne stanice (engl. *hematopoietic stem and progenitor cells*, HSPC) transducirane *ex vivo* lentivirusnim vektorom koji kodira ljudski gen Wiskott-Aldrichovog sindroma (WAS).

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedna infuzijska vrećica lijeka Waskyra za određenog bolesnika sadrži etuvetidigen autotemcel u koncentraciji ovisnoj o seriji genetski modificirane autologne populacije obogaćene CD34+ stanicama.

Lijek se pakira u jednu ili više infuzijskih vrećica koje ukupno sadrže disperziju za infuziju od $2 - 10 \times 10^6$ stanica/ml vijabilnih stanica populacije obogaćene CD34⁺, suspendiranih u otopini za krioprezervaciju.

Jedna infuzijska vrećica za određenog bolesnika sadrži od 10 do 20 ml disperzije za infuziju.

Kvantitativne informacije o lijeku, uključujući koncentraciju koja ovisi o seriji i broj infuzijskih vrećica koje treba primijeniti, navedene su u listu s informacijama o seriji (LIS) priloženom lijeku.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 3,5 mg natrija po ml i 55 mg dimetilsulfoksida (DMSO) po ml (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za infuziju.

Bistra do blago zamućena, bezbojna do žuta ili ružičasta disperzija.

4. KLINIČKI PODATCI

4.1 Terapijske indikacije

Waskyra je indiciran za liječenje bolesnika u dobi od šest mjeseci i starijih s Wiskott-Aldrichovim sindromom (WAS) koji imaju mutaciju u genu *WAS*, za koje je prikladna transplantacija hematopoetskih matičnih stanica (engl. *haematopoietic stem cell*, HSC) i za koje nije dostupan odgovarajući darivatelj hematopoetskih matičnih stanica s podudarnim ljudskim leukocitnim antigenom (engl. *human leukocyte antigen*, HLA).

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Waskyra mora u specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi primijeniti liječnik s iskustvom u transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica (HSCT), osposobljen za primjenu i liječenje bolesnika ovim lijekom.

Prije početka mobilizacije, afereze i kondicioniranja smanjenog intenziteta, mora se potvrditi da je transplantacija hematopoetskih matičnih stanica primjerena za bolesnika.

Liječnike treba uputiti na sažetke opisa svojstava lijeka lijekova koji se upotrebljavaju za predliječenje, mobilizaciju periferne krvi i kondicioniranje kako bi se bolesniku osigurale odgovarajuće smjernice.

Doziranje

Lijek Waskyra namijenjen je samo za autolognu primjenu i treba se primijeniti jednom (vidjeti dio 4.4).

Liječenje se sastoji od jednokratne doze infuzije koja sadrži disperziju vijabilnih CD34⁺ stanica u jednoj ili više infuzijskih vrećica.

Doza lijeka Waskyra koja se primjenjuje određuje se na temelju tjelesne težine bolesnika u trenutku infuzije.

Najmanja preporučena doza je 7×10^6 CD34⁺ stanica/kg tjelesne težine.

Maksimalni volumen lijeka Waskyra koji treba primijeniti mora ostati < 20 % procijenjenog volumena plazme bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 6.6).

Dodatne informacije koje se odnose na dozu potražite u popratnom listu s informacijama o seriji (LIS).

Predliječenje i kondicioniranje

Liječnik koji provodi liječenje treba potvrditi da je primjena autologne genske terapije HSPC-om klinički prikladna za bolesnika prije započinjanja primjene rituksimaba i kondicioniranja (vidjeti dio 4.4.).

Kondicioniranje ne smije započeti dok se ne dostavi i ne pohrani cijeli komplet infuzijskih vrećica koje čine dozu lijeka Waskyra na lokaciji primjene te dok se ne potvrdi dostupnost pričuvnih prikupljenih stanica.

Mobilizacija perifernih krvnih stanica i afereza

Autologne CD34⁺ stanice izolirane su iz mobilizirane periferne krvi. To se postiže jednim ili više postupaka afereze nakon mobilizacije perifernih krvnih stanica.

Kako bi se dobile CD34⁺ stanice za proizvodnju lijeka i za autolognu pričuvu, bolesnici moraju proći mobilizaciju hematopoetskih matičnih i progenitornih stanica (HSPC) čimbenikom poticanja rasta granulocitnih kolonija (engl. *granulocyte-colony stimulation factor*, G-CSF) i pleriksafomom, nakon čega slijedi leukaferaza.

Za proizvodnju lijeka preporučuje se ukupna količina prikupljenih HSPC-a od 40×10^6 CD34⁺ stanica/kg. Uz to, najmanje 3×10^6 CD34⁺ stanica/kg treba prikupiti kao autolognu pričuvu. Pričuvne se stanice mogu prikupiti putem afereze mobilizirane periferne krvi ili aspiracije koštane srži.

Prethodna terapija rituksimabom i režim kondicioniranja smanjenog intenziteta

Busulfan i fludarabin preporučeni su lijekovi za kondicioniranje.

	Dani prije infuzije lijeka	Režim doziranja	Doza
Rituksimab	Dan –22 (+/– 1 dan)	Preporučuje se infuzija jedne doze intravenskog rituksimaba, monoklonskog protutijela anti-CD20, na dan –22 (+/– 1 dan) prije infuzije lijeka Waskyra, s ciljem smanjenja broja B-stanica prije početka liječenja. Brzina infuzije treba biti u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka. Kako bi se smanjila pojava mogućih nuspojava, infuziji rituksimaba treba prethoditi odgovarajuća premedikacija intravenskim antihistaminikom, paracetamolom i kortikosteroidima, u skladu sa standardnim postupcima. Njih treba ponoviti nakon šest sati.	375 mg/m ²
Busulfan	Od dana –4 do dana –2	Bolesnici će primati doze intravenskog busulfana u skladu s tjelesnom težinom. Planirano je da bolesnici prime ukupno osam doza, svakih šest sati od dana –4 do dana –2. Ako ciljna vrijednost AUC-a od 48 000 ng/ml*h ($\pm$ 10 %) nije postignuta s osam doza, mogu se primijeniti dodatne doze. Doziranje se prekida ako je ciljna vrijednost AUC-a postignuta prije osme doze. Prilagodba doze provodi se na temelju farmakokinetičkih vrijednosti busulfana kako bi se postigla ciljna kumulativna vrijednost AUC-a od 48 000 ng/ml*h ($\pm$ 10 %). Infuzija stanica lijeka Waskyra planirat će se tako da se osigura najmanje 24 sata razdoblja ispiranja od posljednje doze busulfana.	Početna doza busulfana temelji se na tjelesnoj težini bolesnika u skladu sa sljedećim planom: • 1 mg/kg/doza (< 9 kg) • 1,2 mg/kg/doza (9 – 16 kg) • 1,1 mg/kg/doza (> 16 – 23 kg) • 0,95 mg/kg/doza (> 23 – 34 kg) • 0,8 mg/kg/doza (> 34 kg). Naknadne doze busulfana treba procijeniti na temelju farmakokinetičkog uzorkovanja i na odgovarajući način prilagoditi. Farmakokinetička analiza busulfana treba se provesti serijskim uzorkovanjem krvi prije i nakon infuzije najmanje dviju odvojenih doza, obično prve i pete. Potrebno je posvetiti posebnu pozornost doziranju busulfana kako bi se postigla ciljana

			kumulativna AUC od 48 000 ng/ml*h ($\pm$ 10 %). Prilagodba doze treba se provesti ako ukupna predviđena AUC pokazuje odstupanje veće od 10 % od ciljne (ukupna predviđena AUC < 43 200 ng/ml*h ili > 52 800 ng/ml*h). Broj doza busulfana može se smanjiti ako je kumulativna predviđena AUC previsoka.
Fludarabin	Dan –4 i dan –3	Fludarabin se primjenjuje intravenski jednom dnevno na dan –4 i dan –3. Brzina infuzije treba biti u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka za fludarabin.	30 mg/m ² /dan
AUC = površina ispod krivulje			

Prevenција i liječenje infekcija tijekom predliječenja

Profilaktička i empirijska primjena lijekova protiv infekcija (bakterijskih, gljivičnih, virusnih) treba se razmotriti za prevenciju i liječenje infekcija, osobito tijekom neutropeničnog razdoblja nakon kondicioniranja (vidjeti dio 4.4.). Tijekom hospitalizacije nužno je primijeniti mjere suzbijanja infekcije i postupke izolacije u skladu s nacionalnim standardima.

Premedikacija

Preporučuje se primjena protualergijskih lijekova, kao što je intravenski klorfeniramin, 15–30 minuta prije infuzije lijeka Waskyra kako bi se smanjila mogućnost alergijske reakcije na infuziju.

Posebne populacije

Starije osobe

Lijek Waskyra nije ispitivan u bolesnika starijih od 65 godina.

Bolesnici seropozitivni na virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV) ili virus hepatitisa C (HCV)

Lijek Waskyra nije ispitivan u bolesnika s HIV-1, HIV-2, aktivnim HBV-om ili aktivnim HCV-om. Bolesnike treba testirati na HIV-1, HIV-2, HBV i HCV te na druge infektivne agense u skladu s lokalnim smjernicama prije prikupljanja stanica za proizvodnju.

Bolesnici s teškim hematološkim poremećajima

Lijek Waskyra nije ispitivan u bolesnika s dokazima mijelodisplazije, citogenetskim promjenama karakterističnima za mijelodisplastični sindrom i akutnu mijeloičnu leukemiju ili drugim teškim hematološkim poremećajima. Liječenje lijekom Waskyra ne preporučuje se u tih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Waskyra u bolesnika u dobi < 6 mjeseci još nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek Waskyra namijenjen je samo za intravensku infuziju.

Prije infuzije lijeka Waskyra mora se potvrditi da identitet bolesnika odgovara jedinstvenim ključnim podacima o bolesniku navedenima na naljepnicama infuzijskih vrećica lijeka Waskyra i u popratnoj dokumentaciji. Ako je potrebno primijeniti više vrećica lijeka Waskyra, treba odmrznuti po jednu vrećicu lijeka. Ukupan broj infuzijskih vrećica koje je potrebno primijeniti također se mora potvrditi informacijama specifičnim za bolesnika navedenima u listu s informacijama o seriji (LIS) (vidjeti dio 4.4).

Infuzija lijeka Waskyra planirat će se tako da se osigura najmanje 24 sata razdoblja ispiranja od posljednje doze busulfana.

Vrijeme odmrzavanja i infuzije lijeka Waskyra treba biti usklađeno. Vrijeme početka infuzije potrebno je unaprijed potvrditi i prilagoditi odmrzavanju tako da lijek Waskyra bude dostupan za infuziju kad bolesnik bude spreman. Kako bi se održala vijabilnost lijeka, preporučuje se da se lijek Waskyra primijeni odmah nakon odmrzavanja. Primjena se mora dovršiti u roku od dva sata od trenutka odmrzavanja.

Primjena

Primijenite lijek kao intravensku infuziju putem središnjeg venskog katetera. Ako je dostavljeno više vrećica lijeka Waskyra, potrebno je odmrznuti po jednu vrećicu lijeka.

Svaku vrećicu treba primijeniti infuzijom brzinom koja ne premašuje 5 ml/kg/h, u roku od otprilike 30 minuta. Preporučeni komplet za primjenu sastoji se od kompleta za transfuziju krvi opremljenog filtrom od 200 µm.

Bolesnike treba pomno pratiti prije, tijekom i nakon infuzije. Vitalne znakove (krvni tlak, srčana frekvencija i zasićenje kisikom) i pojavu bilo kojeg simptoma treba provjeravati svakih deset minuta tijekom infuzije, zatim svaki sat tijekom tri sata nakon infuzije (vidjeti dio 4.4).

Bolesnicima je potrebno često provjeravati kompletnu krvnu sliku tijekom najmanje šest tjedana nakon infuzije ili do oporavka hematopoeze, a infekcije liječiti u skladu sa standardnim smjernicama i medicinskom procjenom (vidjeti dio 4.4).

Detaljne upute o pripremi, primjeni, mjerama koje je potrebno poduzeti u slučaju slučajnog izlaganja i zbrinjavanju lijeka Waskyra vidjeti u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Prethodno liječenje genskom terapijom hematopoetskim matičnim stanicama ili alogenom transplantacijom HSC-a uz dokaz o preostalim stanicama darivateljskog podrijetla.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Moraju se primjenjivati zahtjevi sljedivosti lijekova za naprednu terapiju koji se temelje na stanicama. Kako bi se poboljšala sljedivost, naziv lijeka, broj serije i ime liječenog bolesnika moraju se čuvati tijekom razdoblja od 30 godina nakon isteka roka valjanosti lijeka.

Autologna primjena

Lijek Waskyra namijenjen je isključivo za autolognu primjenu i ni u kojem se slučaju ne smije davati drugim bolesnicima. Lijek Waskyra ne smije se primjenjivati ako informacije na naljepnicama lijeka i listu s informacijama o seriji (LIS) ne odgovaraju identitetu bolesnika.

Nuspojave povezane s dobi

Preporučuje se primjena genske terapije u mlađoj dobi. Rizik od autoimune bolesti prije genske terapije, kao i rizik od nepotpune reverzije kliničke autoimune bolesti nakon genske terapije bili su veći u dobnoj skupini > 5 godina. Osim toga, možda će biti potrebno pažljivo pregledati starije bolesnike kako bi se utvrdila stanja koja mogu podrazumijevati veći rizik od nuspojava kondicioniranja.

Mobilizacija, rituksimab i lijekovi za kondicioniranje

Upozorenja i mjere opreza u vezi s mobilizacijom, rituksimabom i lijekovima za kondicioniranje moraju se uzeti u obzir prije planiranja prikupljanja stanica za proizvodnju.

Komplikacije povezane sa središnjim venskim kateterom

U kliničkim ispitivanjima zabilježeni su slučajevi infekcija i krvarenja povezanih s primjenom središnjeg venskog katetera (vidjeti dio 4.8.). Bolesnike je potrebno pomno pratiti kako bi se uočile moguće infekcije i komplikacije povezane s kateterom.

Preosjetljivost i reakcije povezane s infuzijom

Poznato je da dimetilsulfoksid (DMSO), jedna od pomoćnih tvari lijeka Waskyra, može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju. Bolesnike treba pomno promatrati tijekom i nakon infuzije. Vitalne znakove (krvni tlak, srčana frekvencija i zasićenje kisikom) i pojavu bilo kojeg simptoma treba nadzirati prije početka infuzije, otprilike svakih deset minuta tijekom infuzije i svaki sat tijekom tri sata nakon infuzije.

Prije infuzije treba osigurati da ukupni volumen primijenjenog DMSO-a ostane < 1 % procijenjenog volumena plazme bolesnika. Maksimalni volumen lijeka Waskyra koji će se primijeniti stoga mora ostati < 20 % procijenjenog volumena plazme bolesnika (vidjeti dio 6.6).

Produljena citopenija i neuspjelo usađivanje

Bolesnici mogu imati teške citopenije, uključujući tešku neutropeniju, definiranu kao apsolutni broj neutrofila (ABN) < 500/μl, tijekom nekoliko tjedana nakon kondicioniranja smanjenog intenziteta i infuzije lijeka Waskyra. Bolesnike je potrebno često nadzirati prema potpunoj krvnoj slici tijekom najmanje šest tjedana nakon infuzije ili do oporavka hematopoeze, a infekcije treba liječiti u skladu sa standardnim smjernicama i medicinskom prosudbom. Pomoćne transfuzije ozračenih koncentrata eritrocita i trombocita treba davati prema medicinskoj procjeni i ustaljenoj praksi ustanove.

Neuspjelo usađivanje predstavlja potencijalno važan rizik, definiran kao nepostizanje apsolutnog broja neutrofila (ABN) > 500 stanica/μl, uz istodobni izostanak znakova oporavka koštane srži (tj. hipocelularna srž), do 60. dana nakon infuzije lijeka Waskyra. U slučaju perzistentne neutropenije treba započeti primjenu G-CSF-a radi poticanja oporavka koštane srži, ili ranije prema medicinskoj procjeni. Ako neuspjelo usađivanje i neutropenija potraju unatoč primjeni faktora koji stimulira granulocitne kolonije, preporučuje se primjena netransduciranih autolognih matičnih stanica iz pričuve.

Prijenos infektivnih agensa

Iako se Waskyra testira na sterilnost i mikoplazmu, postoji rizik od prijenosa uzročnika infekcije. Stoga zdravstveni radnici koji primjenjuju lijek Waskyra moraju pratiti bolesnike kako bi uočili znakove i simptome infekcija nakon liječenja i, prema potrebi, liječili ih na odgovarajući način.

Serološko testiranje

Sve bolesnike potrebno je testirati na HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV i mikoplazmu prije mobilizacije kako bi se osigurala prihvatljivost izvornog staničnog materijala za proizvodnju lijeka Waskyra.

Interferencija s testiranjem na HIV

Zbog ograničenog broja i kratkih sekvenci identičnih genetskih informacija između lentivirusnog vektora koji se koristi za proizvodnju lijeka Waskyra i HIV-a, neki komercijalni testovi za otkrivanje nukleinske kiseline virusa HIV-a mogu dati lažno pozitivan rezultat.

Bolesnici koji su primili lijek Waskyra stoga mogu biti pozitivni u PCR testovima za HIV zbog umetanja provirusa lentivirusnog vektora, što dovodi do lažno pozitivnog nalaza. Stoga bolesnike koji su primili lijek Waskyra ne treba testirati na HIV infekciju PCR metodom.

Uporaba antiretrovirusnih lijekova

Bolesnici ne smiju uzimati antiretrovirusne lijekove najmanje mjesec dana prije mobilizacije i najmanje sedam dana nakon infuzije lijeka Waskyra (vidjeti dio 4.5). Ako je bolesniku potrebno antiretrovirusno liječenje nakon izloženosti virusu HIV-a/HTLV-u, početak liječenja lijekom Waskyra treba odgoditi dok se test na HIV/HTLV i test virusnog opterećenja ne provedu šest mjeseci nakon izlaganja.

Rizik od insercijske onkogeneze

Postoji teoretski rizik od leukemije ili limfoma nakon liječenja lijekom Waskyra. U slučaju sumnje na zloćudnu bolest ili ako je ona potvrđena, potrebno je obratiti se nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet za detaljne upute o prikupljanju uzoraka za analizu mjesta integracije (engl. *integration-site analysis*, ISA) vektora i testiranje klonalne proliferacije (vidjeti kontrolni popis za provjeru zloćudnih bolesti te podatke za kontakt nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u alatima za edukaciju / sigurnosno savjetovanje).

Doniranje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici na terapiji lijekom Waskyra ne smiju donirati plazmu, krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju ni u kojem trenutku u budućnosti. Ta je informacija navedena na kartici za bolesnika koju bolesnik mora dobiti nakon liječenja.

Nakon primjene lijeka Waskyra

Nakon infuzije potrebno je slijediti standardne postupke za obradu bolesnika nakon HSPC transplantacije.

Virusno opterećenje citomegalovirusa (CMV), Epstein-Barr virusa (EBV), herpes simplex virusa-6 (HSV-6) i adenovirusa određuje se tjedno PCR-om iz periferne krvi do Dana +90. Ako su nalazi više puta negativni, intervali testiranja mogu se produljiti nakon Dana +90. Ako je bolesnik pozitivan na CMV, primjenjuje se preemptivno liječenje ganciklovirom, valganciklovirom ili foskarnetom prema lokalnim standardima.

Preemptivno liječenje rituksimabom primjenjuje se ako je bolesnik pozitivan na EBV prije ili nakon genske terapije u slučaju ponovljenog porasta virusnog opterećenja EBV-a, prema lokalnim standardima.

Koncentracija imunoglobulina G u serumu treba se održavati iznad 5 g/l kako bi se spriječile potencijalne infekcije povezane s teškom hipogamaglobulinemijom koja je posljedica imunodeficijencije vezane uz bolest, primjene rituksimaba i kondicioniranja.

Svi krvni pripravci potrebni nakon infuzije lijeka Waskyra moraju biti ozračeni.

Dugoročno praćenje

Očekuje se da će bolesnici koji prime lijek Waskyra biti uključeni u ispitivanje nakon dobivanja odobrenja lijeka te će ih se aktivno pratiti do 15 godina nakon infuzije. Liječnici trebaju organizirati godišnje kliničke procjene (uključujući hematologiju, biokemiju i praćenje zloćudnih bolesti) u skladu s dogovorenim ispitivanjem sigurnosti nakon odobrenja lijeka.

Alati za edukaciju/sigurnosno savjetovanje

Zdravstvenim radnicima uključenima u liječenje lijekom Waskyra bolesnika s Wiskott-Aldrichovim sindromom, bolesnicima i/ili njihovim roditeljima/njegovateljima pružit će se alati za edukaciju/sigurnosno savjetovanje kako bi se zdravstvenim radnicima i bolesnicima te roditeljima/njegovateljima olakšalo donošenje informiranih odluka na temelju poznatih koristi i rizika lijeka Waskyra te kako bi se rizici za bolesnike sveli na najmanju moguću mjeru.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 3,5 mg natrija po ml.

U odraslih se to može kretati u rasponu od 35 do 560 mg natrija po dozi, ovisno o volumenu lijeka. To odgovara količini od 2 do 28 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Teoretski sadržaj natrija u lijeku u pedijatrijskoj populaciji može varirati između 2,3 i 56 % maksimalnog dnevnog unosa koji je preporučila Svjetska zdravstvena organizacija za djecu, međutim taj se postotak može razlikovati ovisno o njihovoj težini, dobi i volumenu lijeka.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Moraju se uzeti u obzir interakcije lijekova za mobilizaciju i mijeloablativno kondicioniranje.

Bolesnici ne smiju uzimati antiretrovirusne lijekove najmanje mjesec dana prije mobilizacije i najmanje sedam dana nakon infuzije lijeka Waskyra (vidjeti dio 4.4).

Živa cjepiva

Sigurnost cijepjenja živim virusnim cjepivima tijekom ili nakon liječenja lijekom Waskyra nije ispitana. Ne preporučuje se cijepjenje živim virusnim cjepivima šest tjedana prije primjene kondicionirajućeg lijeka za pripremu za liječenje lijekom Waskyra niti nakon liječenja sve dok se imunološka rekonstitucija ne dovrši nakon terapije lijekom Waskyra.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje klinički podaci o primjeni lijeka Waskyra u trudnica. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti na životinjama za etuvetidigen autotemcel.

Negativan test na trudnoću iz seruma mora biti potvrđen prije početka svakog ciklusa mobilizacije te ponovno potvrđen prije mijeloablativnog kondicioniranja.

Žene reproduktivne dobi i muškarci koji mogu začeti dijete moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije od početka mobilizacije do najmanje šest mjeseci nakon primjene mijeloablativnog

kondicioniranja. Pogledajte i sažetak opisa svojstava lijeka za mobilizacijske lijekove, lijekove za predliječenje i lijekove za mijeloablativno kondicioniranje.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lijek Waskyra u majčino mlijeko ili se prenosi na dojeno dijete. Nema dostupnih podataka.

Tijekom kondicioniranja i primjene lijeka Waskyra potrebno je prekinuti dojenje zbog mogućih rizika povezanih s kondicioniranjem.

Odluku o nastavku dojenja nakon liječenja lijekom Waskyra potrebno je donijeti u dogovoru s nadležnim liječnikom, uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete u odnosu na moguće štetne učinke lijeka Waskyra ili osnovne bolesti.

Plodnost

Ne postoje podatci o učincima lijeka Waskyra na ljudsku plodnost. Učinci na mušku i žensku plodnost nisu procjenjivani u ispitivanjima na životinjama. Dostupni su podatci o riziku od neplodnosti povezanom s mijeloablativnim kondicioniranjem. Stoga se savjetuje razmotriti mogućnosti očuvanja plodnosti, poput kriopohrane sjemena ili jajnih stanica prije liječenja, ako je moguće.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Waskyra ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Treba uzeti u obzir učinak mobilizacijskih i kondicionirajućih lijekova na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Liječenju lijekom Waskyra prethode medicinski zahvati, odnosno prikupljanje hematopoetskih matičnih stanica mobilizacijom periferne krvi G-CSF-om i pleriksafom nakon koje slijedi afereza, predliječenje rituksimabom (monoklonskim protutijelom protiv CD20) i kondicioniranje smanjenog intenziteta, koji nose vlastite rizike. Pri procjeni sigurnosti liječenja lijekom Waskyra, uz rizike povezane s genskom terapijom, moraju se uzeti u obzir sigurnosni profil i informacije o lijeku za lijekove koji se koriste za mobilizaciju periferne krvi, predliječenje i kondicioniranje smanjenog intenziteta.

Nuspojave su bile pripisane režimu kondicioniranja prije liječenja (uključujući mobilizaciju/leukaferezu) i stanja na mjestu primjene (infekcija povezana s uređajem i krvarenje na mjestu katetera vrlo su često zabilježeni).

Tablični popis nuspojava

Sigurnost lijeka Waskyra procijenjena je u 28 bolesnika s WAS-om. Medijan trajanja praćenja iznosio je 5,67 godina (raspon: 0,37 – 13,26 godina).

S obzirom na malobrojnu populaciju bolesnika, nuspojave u tablici u nastavku ne pružaju cjelovitu sliku o prirodi i učestalosti tih događaja.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$) i često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$).

Tablica 1 Nuspojave pripisane mobilizaciji/aferezi i predliječenju (G-CSF ± pleriksafor, rituksimab)

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Infekcije i infestacije		Aspergiloza Gripa Infekcije mokraćnog sustava Pseudomonasna sepsa Aspiracijska pneumonija
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Anemija
Poremećaji imunosnog sustava		Preosjetljivost na lijek
Poremećaji probavnog sustava	Stomatitis	Bol u trbuhu Hemoragična dijareja Krvarenje iz gornjeg dijela probavnog sustava Oticanje usana
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Eritem
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Pireksija

Tablica 2. Nuspojave pripisane režimu kondicioniranja smanjenog intenziteta (busulfan i fludarabin)

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Poremećaji krvi i limfnog sustava		Neutropenija Trombotička mikroangiopatija
Krvožilni poremećaji		Šok
Poremećaji probavnog sustava	Stomatitis	Povraćanje Aftozni ulkus
Poremećaji jetre i žuči		Venookluzivna bolest jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Urtikarija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Upala sluznice
Pretrage		Povišena razina jetrenih enzima
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Transfuzijska reakcija

Vrlo često prijavljivane reakcije na mjestu primjene bile su infekcije povezane s uređajem i krvarenje na mjestu uvođenja katetera.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih se radnika traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu dostupni podatci iz kliničkih ispitivanja u vezi s predoziranjem lijekom Waskyra.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: još nije dodijeljena, ATK oznaka: još nije dodijeljena

Mehanizam djelovanja

Etuvetidigen autotemcel je *ex vivo* genetički modificirana autologna terapija CD34⁺ hematopoetskim matičnim i progenitornim stanicama. Autologne CD34⁺ hematopoetske matične i progenitorne stanice (HSPC) obogaćuju se iz mobilizirane periferne krvi bolesnika i transduciraju lentivirusnim vektorom (LVV), koji umeće jednu ili više kopija komplementarne deoksiribonukleinske kiseline (cDNA) za ljudski *WAS* gen u genom stanice, čime genetski modificirane stanice postaju sposobne izražavati funkcionalni WAS protein. Nakon primjene, genetski modificirane stanice se usađuju i repopuliraju hematopoetski sustav. Te genetski modificirane stanice koje sadrže korigirani WAS protein (WASP) diferenciraju se i proizvode biološki aktivne limfoidne i mijeloidne progenitorske stanice čiji potomci izražavaju WAS protein.

Klinička djelotvornost

Djelotvornost lijeka Waskyra procijenjena je u programu kliničkog razvoja koji uključuje podatke od ukupno 27 ispitanika liječenih u kliničkom ispitivanju sa svježom formulacijom (n = 8), kliničkom ispitivanju s krioprezerviranom formulacijom (n = 10) i bolesnika liječenih svježom formulacijom u okviru programa milosrdne uporabe (engl. *compassionate use program*, CUP) i bolničkih izuzeća (engl. *hospital exemptions*, HE), koji se zajednički nazivaju program proširenog pristupa (engl. *expanded access program*, EAP) (HE, n = 3; i CUP, n = 6).

Ispitivanje OTL-103-4

Glavni dokazi o djelotvornosti proizlaze iz tog kliničkog ispitivanja u kojem je 10 bolesnika liječeno etuvetidigen autotemcelom. Svih 10 sudionika dovršilo je najmanje dvije godine praćenja, a osam sudionika dovršilo je tri godine praćenja. Šest sudionika obavilo je petogodišnji kontrolni posjet.

Bolesnici su ispunjavali uvjete ako su imali dijagnozu WAS-a definiranu genetskom mutacijom i barem jednim od sljedećih kriterija: a) teška mutacija *WAS*-a, b) odsutna ekspresija proteina Wiskott-Aldrichovog sindroma (WASP), c) teška klinička ocjena (klinička ocjena $Zhu \geq 3$) te nepostojanje HLA-podudarnog srodnog darivatelja dostupnog za transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (HSCT).

Mutacija gena *WAS* bila je klasificirana kao teška kod svih sudionika osim jednog, kod kojeg težina mutacije nije bila poznata. Svi sudionici imali su povijest događaja krvarenja, ponavljajućih infekcija i kožnih poremećaja.

Bolesnici s disfunkcijom krajnjih organa, teškom aktivnom infekcijom koja ne reagira na liječenje ili drugim teškim bolestima ili kliničkim stanjima, malignom neoplazmom (osim lokaliziranog raka kože) ili dokumentiranom poviješću nasljednog sindroma raka; mijelodisplazijom, citogenetskim promjenama karakterističnim za mijelodisplastični sindrom i akutnu mijeloidnu leukemiju te drugim teškim hematološkim poremećajima bili su isključeni iz ispitivanja.

Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici koji su prethodno imali alogenu HSCT s dokazima o preostalim stanicama darivateljskog podrijetla ili prethodnu gensku terapiju, kao i bolesnici s dokumentiranom infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV) (pozitivan HIV RNA i/ili anti-p24 protutijela).

Rezultati

Primarna mjera ishoda

Primarne mjere ishoda bile su anualizirana stopa teških infekcija u razdoblju od 6 do 18 mjeseci nakon genske terapije u usporedbi s jednom godinom prije genske terapije te anualizirana stopa umjerenih i teških epizoda krvarenja do jedne godine nakon genske terapije u usporedbi s jednom godinom prije genske terapije. Stopa događaja procijenjena je kao broj događaja po osobi u godini promatranja (engl. *person-years of observation*, PYO).

Teške infekcije: Anualizirana stopa teških infekcija smanjila se s 2,40 po osobi u godini promatranja u razdoblju od 12 mjeseci prije infuzije lijeka Waskyra na 0,20 po osobi u godini promatranja u razdoblju od 6 do 18 mjeseci nakon primjene lijeka Waskyra. Sve teške infekcije bile su trećeg stupnja prema zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE).

Umjerene i teške epizode krvarenja: Kombinirana anualizirana stopa umjerenih i teških epizoda krvarenja smanjila se s 0,90 događaja po osobi u godini promatranja u razdoblju od 12 mjeseci prije infuzije lijeka Waskyra na 0,30 događaja po osobi u godini promatranja u prvih 12 mjeseci nakon primjene lijeka Waskyra. U jednog bolesnika zabilježeno je jedno teško krvarenje (hemoragijska dijareja) u razdoblju od > 3 godine.

Glavne sekundarne mjere ishoda djelotvornosti:

Ukupno preživljenje: Svih 10 sudionika bilo je živo, s medijanom trajanja praćenja od 5,02 godine (raspon 2,32–5,43 godine).

Anualizirana stopa teških infekcija te umjerenih i teških epizoda krvarenja dvije i tri godine nakon liječenja

Anualizirana stopa teških infekcija smanjila se s 2,40 po osobi u godini promatranja u razdoblju od 12 mjeseci prije infuzije na 0,10 po osobi u godini promatranja u razdoblju 1 – 2 godine nakon infuzije i na 0 u razdoblju 2 – 3 godine nakon primjene lijeka Waskyra.

Kombinirana anualizirana stopa umjerenih i teških događaja krvarenja smanjila se s 0,90 događaja po osobi u godini promatranja u razdoblju od 12 mjeseci prije infuzije na 0,20 događaja po osobi u godini promatranja u razdoblju 1 – 2 godine nakon primjene lijeka Waskyra i 0 događaja po osobi u godini promatranja u razdoblju 2 – 3 godine nakon primjene lijeka Waskyra.

Integrirana analiza svih liječenih bolesnika

Provedena je integrirana analiza podataka iz dvaju kliničkih ispitivanja (TIGET-WAS i OTL-103-4) i bolesnika liječenih u EAP-u kako bi se procijenila ukupna klinička djelotvornost lijeka Waskyra. Populacija za ovu analizu obuhvaća svih 27 sudionika koji su bili uključeni i liječeni lijekom Waskyra.

Karakteristike bolesnika

U ukupnoj populaciji za integriranu analizu, dob ispitanika u vrijeme genske terapije bila je u rasponu od 1,0 do 35,1 godine. Osamnaest sudionika bilo je mlađe od pet godina, a devet ih je bilo ≥ 5 godina, uključujući dvoje odraslih, oboje uključenih u EAP. Po ispitivanju, raspon dobi bio je 1,1 – 12,4 godine u ispitivanju Tiget-WAS, 1 – 9 godina u ispitivanju OTL-103-4 te 1,4 – 35,1 godina u EAP-u.

Mutacija gena *WAS* bila je klasificirana kao teška u 22 sudionika, dok je kod preostalih pet sudionika težina mutacije bila nepoznata. Dvadeset i šest sudionika imalo je teške kliničke znakove WAS-a s rezultatom $Zhu \geq 3,0$ na početku liječenja, a za jednog sudionika s blažim kliničkim znakovima (rezultat Zhu od 2,0) utvrđeno je da ima tešku mutaciju *WAS*-a.

Primjena lijeka Waskyra

Primijenjene doze kretale su se između 7,0 i $31,0 \times 10^6$ CD34+ stanica/kg. Medijan doze u ispitivanju TIGET-WAS bio je niži nego u ispitivanju OTL-103-4 i u EAP-u. Kod pet sudionika u ispitivanju TIGET-WAS izvor stanica za lijek za gensku terapiju bila je aspiracija koštane srži. Mobilizirana

periferna krv, koja daje veći broj stanica, bila je izvor CD34+ stanica kod preostalih bolesnika u ispitivanju TIGET-WAS te u ispitivanju OTL-103-4 i EAP-u.

Rezultati

Primarne mjere ishoda

Primarne mjere ishoda integrirane analize bile su ukupno preživljenje i stopa teških infekcija te stopa umjerenih i teških krvarenja.

Ukupno preživljenje: Ukupno trajanje praćenja za svih 26 preživjelih sudionika kreće se od 2,31 do 13,26 godina. Ukupna stopa preživljenja od 96 % (95 % CI: 82 – 99 %) opažena je nakon liječenja lijekom Waskyra. Jedan odrasli sudionik koji je liječen u okviru EAP-a preminuo je kao posljedica teškog štetnog događaja sa smrtnim ishodom koji nije povezan s lijekom Waskyra.

Teške infekcije: Anualizirana stopa teških infekcija smanjila se s 2,00 događaja po osobi u godini promatranja u razdoblju od 12 mjeseci prije infuzije lijeka Waskyra na 0,12 u razdoblju od dvije do tri godine nakon primjene lijeka Waskyra.

Umjereni i teški događaji krvarenja: Kombinirana anualizirana stopa umjerenih i teških događaja krvarenja smanjila se s 2,00 događaja po osobi u godini promatranja u razdoblju od 12 mjeseci prije genske terapije na 0,16 događaja po osobi u godini promatranja u razdoblju od dvije do tri godine nakon primjene lijeka Waskyra.

Tablica 3.: Integrirana analiza: Anualizirana stopa teških infekcija i stopa umjerenih/teških događaja krvarenja

Teške infekcije	Predliječenje (N = 27)	6 – 18 mjeseci (N = 26)	1 – 2 godine (N = 26)	2 – 3 godine (N = 26)
Osoba-godine promatranja	26,99	26,08	25,98	24,97
Broj (%) sudionika s teškom infekcijom	19 (70,4)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)
Broj teških infekcija (stopa)	54 (2,001)	4 (0,154)	4 (0,154)	3 (0,120)
95 %-tni interval pouzdanosti stope	1,5033 – 2,6110	0,0418 – 0,3931	0,0419 – 0,3942	0,0248 – 0,3511

Umjereni + teški događaji krvarenja	Predliječenje (N = 27)	0 – 12 mjeseci (N = 27)	1 – 2 godine (N = 26)	2 – 3 godine (N = 26)
Osoba-godine promatranja	26,99	26,35	25,98	24,97
Broj (%) sudionika s događajem krvarenjem	19 (70,4)	10 (37,0)	3 (11,5)	2 (7,7)
Broj događaja krvarenja (stopa)	54 (2,001)	21 (0,797)	4 (0,154)	4 (0,160)
95 %-tni interval pouzdanosti stope	1,5033 – 2,6110	0,4933 – 1,2182	0,0419 – 0,3942	0,0436 – 0,4102

Sekundarne mjere ishoda

Trajno i stabilno usađivanje genski korigiranih stanica opaženo je od jednog mjeseca nakon jednokratne primjene lijeka Waskyra i tijekom cjelokupnog praćenja nakon liječenja, kod svih ocijenjenih sudionika (n = 26), s razdobljem praćenja od dvije do devet godina nakon genske terapije. Svi sudionici pokazali su značajan porast ekspresije WASP-a u trombocitima i limfocitima, porast broja trombocita te poboljšanu funkcionalnost T-stanica.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Waskyra je lijek za gensku terapiju koji se sastoji od autolognih stanica koje su genetski modificirane *ex vivo*. Priroda lijeka Waskyra takva je da konvencionalna ispitivanja farmakokinetike, apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije nisu primjenjiva.

5.3 Neklinički podatci o sigurnosti primjene

Zbog prirode lijeka Waskyra, standardna toksikološka procjena nije bila primjenjiva i nisu provedena konvencionalna ispitivanja mutagenosti, karcinogenosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Farmakologija, toksikologija i genotoksičnost lijeka Waskyra procijenjene su *in vitro* i *in vivo*. Zbog dizajna lentivirusnog vektora (LVV) koji nosi WAS i oslanjanja na koekspresiju drugih proteina koji djeluju jedni na druge, protein WAS nije prekomjerno eksprimiran, čak i pri visokim brojevima vektorskih kopija. Stoga nije primijećena toksičnost zbog prekomjerne ekspresije proteina.

Toksikološka ispitivanja provedena su *in vivo* u dvama različitim mišjim modelima s inaktiviranim genom *WAS* (engl. *knock-out*) transplantiranim s Lin-stanicama transduciranim LVV-om koji nosi *WAS*. Ta su ispitivanja pokazala normalno usađivanje, diferencijaciju i kolonizaciju limfoidnih tkiva, bez štetnih kliničkih znakova i bez smrtnosti i bez patoloških promjena povezanih s integracijom LVV-a koji nosi *WAS*. Ni u jednom od tih modela nije došlo do toksičnosti ili povećanja tumorigeneze.

6. FARMACEUTSKI PODATCI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Dimetilsulfoksid
Natrijev klorid
Albumin, ljudski, otopina

6.2 Inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Šest mjeseci.

Nakon odmrzavanja, najviše dva sata na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C). Za lijekove formulirane na 2×10^6 stanica/ml, najdulje vrijeme na sobnoj temperaturi treba biti 45 minuta.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Infuzijske vrećice lijeka Waskyra moraju se čuvati u plinovitoj fazi tekućeg dušika (< -130 °C) i moraju ostati zamrznute sve dok bolesnik ne bude spreman za liječenje kako bi se osiguralo da se bolesniku primjene vijabilne stanice.

Infuzijske vrećice držati u metalnim kazetama. Omot otvoriti tek nakon odmrzavanja. Nakon odmrzavanja ne ponovno zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Infuzijske vrećice od 50 ml od etilenvinilacetata (EVA) s dva priključka za šiljak, pakirane u EVA EVA omot u metalnoj kazeti.

Waskyra se iz proizvodnog pogona dostavlja u skladišnu jedinicu zdravstvene ustanove u kriogenom spremniku koji može sadržavati više metalnih kazeta namijenjenih istom bolesniku.

Jedna metalna kazeta sadrži jednu infuzijsku vrećicu lijeka Waskyra.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Lijek Waskyra treba se prevoziti unutar ustanove u zatvorenim, nelomljivim, nepropusnim spremnicima.

- Ovaj lijek sadrži genetski modificirane ljudske krvne stanice. Zdravstveni radnici koji rukuju lijekom Waskyra moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nošenje rukavica, zaštitne odjeće i zaštite za oči) kako bi se izbjegao potencijalni prijenos zaraznih bolesti.
- Waskyra mora uvijek biti na temperaturi $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, sve dok se sadržaj vrećice ne odmrzne za infuziju.

Definiranje doze koja se primjenjuje

- Mora se pažljivo razmotriti volumen infuzije u odnosu na dob i tjelesnu težinu bolesnika. Kada je doza lijeka Waskyra za infuziju veća od jedne vrećice, prije infuzije potrebno je sa sigurnošću utvrditi da je volumen lijeka za infuziju kompatibilan s preporučenim ograničenjem za DMSO, odnosno ukupni volumen primijenjenog DMSO-a mora ostati $< 1\%$ procijenjenog volumena plazme bolesnika. Stoga maksimalni volumen lijeka Waskyra koji je potrebno primijeniti mora ostati $< 20\%$ procijenjenog volumena plazme bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Priprema za infuziju

- Bolesnik može primiti više infuzijskih vrećica. Svaka infuzijska vrećica dostavlja se u omotu koji se nalazi u metalnoj kazeti.
- Infuzijske vrećice u omotu moraju se držati unutar metalne kazete u plinovitoj fazi tekućeg dušika na $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ dok ne budu spremne za odmrzavanje i primjenu putem infuzije.
- Prebrojte sve infuzijske vrećice i potvrdite da je svaka infuzijska vrećica unutar roka valjanosti.

Provjera prije odmrzavanja

- Nemojte vaditi metalnu kazetu iz kriogenog spremnika ni odmrzavati lijek Waskyra dok bolesnik ne bude spreman za infuziju. Potrebno je uskladiti vrijeme odmrzavanja infuzijskih vrećica koje sadrže lijek Waskyra i vrijeme infuzije. Unaprijed potvrdite vrijeme infuzije i prilagodite vrijeme početka odmrzavanja kako bi lijek bio dostupan za infuziju kada bolesnik bude spreman.
- Otvorite metalnu kazetu i prije odmrzavanja pregledajte omot i infuzijsku vrećicu da provjerite da nije oštećena. Ako je infuzijska vrećica oštećena, slijedite lokalne smjernice za rukovanje otpadom od materijala ljudskog podrijetla i odmah se obratite nositelju odobrenja za stavljanje u promet.
- Prije odmrzavanja lijeka Waskyra mora se provjeriti podudara li se identitet bolesnika s jedinstvenim podatcima o bolesniku navedenima na naljepnicama pakiranja i u listu s informacijama o seriji (LIS). Waskyra je namijenjena isključivo za autolognu primjenu. Nemojte odmrzavati lijek Waskyra ni započeti infuziju ako se jedinstvene informacije o bolesniku na naljepnici infuzijske vrećice ne podudaraju s predviđenim bolesnikom. Ukupan broj infuzijskih vrećica koje je potrebno primijeniti također se mora potvrditi informacijama specifičnim za bolesnika navedenima u listu s informacijama o seriji (LIS).

Odmrzavanje

- Nakon pažljivog vađenja iz metalne kazete odmrznite infuzijsku vrećicu u njezinom zapečaćenom omotu na $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ u uređaju za kontrolirano odmrzavanje sve dok u infuzijskoj vrećici više nema vidljivog leda.

- Nakon završetka odmrzavanja vrećicu treba odmah izvaditi iz uređaja za odmrzavanje. Kako bi se održala vijabilnost lijeka, preporučuje se da se lijek Waskyra primijeni odmah nakon odmrzavanja. Primjena se mora dovršiti u roku od dva sata od trenutka odmrzavanja.
- Omot treba pažljivo otvoriti kako bi se izvadila infuzijska vrećica koju je do infuzije potrebno držati na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C). Lagano masirajte infuzijsku vrećicu kako biste resuspendirali stanice. Sadržaj infuzijske vrećice treba pregledati kako bi se uočili eventualno preostali vidljivi stanični agregati. Male nakupine staničnog materijala treba raspršiti nježnim ručnim miješanjem. Nemojte tresti vrećicu.
- Infuzijsku vrećicu ne smije se ispirati, centrifugirati, uzorkovati i/ili ponovno suspendirati u novom mediju prije infuzije.
- Waskyra se ne smije ozračivati jer ozračivanje može dovesti do inaktivacije lijeka.
- Ako je za dozu liječenja bolesnika predviđeno više infuzijskih vrećica, sljedeću vrećicu smije se odmrznuti tek nakon što je sadržaj prethodne vrećice u potpunosti primijenjen infuzijom.

Primjena

- Lijek Waskyra potrebno je primijeniti u obliku intravenske infuzije putem središnjeg venskog katetera i prema standardnim postupcima za lijekove za staničnu terapiju na tom mjestu primjene.
- Preporučeni komplet za primjenu sastoji se od kompleta za transfuziju krvi opremljenog filtrom od 200 µm.
- Svaku vrećicu potrebno je dati infuzijom putem gravitacije u roku od 2 sata nakon odmrzavanja, uključujući svaki prekid tijekom infuzije, kako bi se očuvala maksimalna vijabilnost lijeka.
- Maksimalna brzina infuzije je 5 ml/kg/h, a sadržaj svake vrećice treba primijeniti infuzijom u roku od otprilike 30 minuta.
- Kada je potrebno više vrećica lijeka Waskyra, potrebno je odmrznuti po jednu vrećicu lijeka.
- Bolesnike koji prethodno nisu bili izloženi DMSO-u treba pažljivo pratiti. Vitalne znakove (krvni tlak, srčana frekvencija i zasićenje kisikom) i pojavu bilo kojeg simptoma treba nadzirati do tri sata nakon infuzije.
- Na kraju infuzije isperite sav preostali lijek Waskyra u infuzijskoj vrećici i sve povezane cjevčice otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije kako biste osigurali da bolesnik primi što više stanica. Mora se pažljivo razmotriti volumen infuzije u odnosu na dob i tjelesnu težinu bolesnika.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

- S neiskorištenim lijekovima i svim materijalima koji su bili u doticaju s lijekom Waskyra (kruti i tekući otpad) treba rukovati i zbrinuti ih kao potencijalno infektivni otpad u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla.

Slučajno izlaganje

- U slučaju nehotičnog izlaganja treba se pridržavati nacionalnih smjernica za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla. Radne površine i materijali koji su potencijalno mogli doći u kontakt s lijekom Waskyra moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinficijensom.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rim
Italija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1996/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na mrežnom mjestu Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA STAVLJANJE SERIJE U
PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA STAVLJANJE SERIJE U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u popisu referentnih datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet prvi će PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar šest mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi i rizika, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja u promet lijeka Waskyra u svakoj državi članici nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik materijala za obuku roditelja/njegovatelja i zdravstvenih radnika, pojedinih o propisivanju na ograničeni recept te obrazac odobrenja za kontrolirani pristup / pristanak na liječenje, uključujući sredstva komunikacije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

U alatima za obuku i sigurnosnim uputama za zdravstvene radnike trebaju biti istaknuti važni rizici povezani s lijekom Waskyra za zdravstvene radnike, uz smjernice o tome kako smanjiti rizike, uključujući potencijalni rizik od leukemije/limfoma ili maligniteta solidnih organa te potrebu za praćenjem liječenih bolesnika radi znakova i simptoma onkogene transformacije, leukemije, limfoma ili maligniteta solidnih organa, kao i potencijalne rizike neuspješnog usađivanja te ih upoznati s važnošću praćenja i dugoročne kontrole.

U materijalima za obuku roditelja/njegovatelja navode se mjere koje treba poduzeti te kada se i kako obratiti specijalistu u slučaju nuspojava, simptoma ili zabrinutosti, kako prijaviti nuspojave lijeka i važnost redovitog i dugoročnog praćenja.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet osigurat će da se u svakoj državi članici u kojoj se Waskyra stavlja u promet primjenjuje sustav za kontrolu njegove distribucije iznad razine kontrole osigurane rutinskim mjerama minimizacije rizika.

Sljedeći zahtjevi moraju biti ispunjeni prije nego što se lijek propiše, proizvede, izda i primijeni:

- Lijek Waskyra će biti dostupan samo u ustanovama za liječenje koje je ovlastio nositelj odobrenja za stavljanje u promet kako bi se osigurala sljedivost stanica bolesnika i proizvedenog lijeka između bolnice u kojoj se liječi i mjesta proizvodnje.
- Lijek Waskyra primijenit će u specijaliziranom transplantacijskom centru liječnici s prethodnim iskustvom u liječenju i vođenju liječenja bolesnika s Wiskott-Aldrichovim sindromom te u primjeni lijekova za *ex vivo* gensku terapiju koji sadrže autologne CD34+ stanice.
- Prije početka liječenja potreban je ispunjen obrazac za pristanak na liječenje.
- Odabir centara za liječenje provest će se u suradnji s nacionalnim tijelima nadležnim za zdravstvo prema potrebi.
- Zdravstveni radnici primit će obuku o alatima za obuku i sigurnosnim uputama za liječnike kao dio procesa kvalifikacije centra.

- **Obveza provođenja mjera nakon izdavanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Intervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Kako bi se dodatno okarakterizirala dugoročna sigurnost i djelotvornost lijeka Waskyra u bolesnika u dobi od šest mjeseci i starijih s Wiskott-Aldrichovim sindromom (WAS) koji imaju mutaciju u genu <i>WAS</i> , za koje je transplantacija hematopoetskih matičnih stanica prikladna i za koje nije dostupan odgovarajući srodni darivatelj hematopoetskih matičnih stanica s podudarnim ljudskim leukocitnim antigenom, nositelj odobrenja mora provesti i dostaviti rezultate intervencijskog ispitivanja nakon odobrenja u skladu s dogovorenim protokolom.	Konačno izvješće o kliničkom ispitivanju: 31. prosinca 2046.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

METALNA KAZETA

1. NAZIV LIJEKA

Waskyra $2-10 \times 10^6$ stanica/ml disperzija za infuziju
etuvetidigen autotemcel (CD34⁺ stanice)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice.

Jedna infuzijska vrećica za određenog bolesnika sadrži etuvetidigen autotemcel u koncentraciji ovisnoj o seriji, a sastoji se od autologne populacije obogaćene CD34⁺ stanicama koja sadrži hematopoetske matične i progenitorne stanice (HSPC) transducirane *ex vivo* lentivirusnim vektorom koji kodira ljudski gen Wiskott-Aldrichovog sindroma (WAS).

Jedna infuzijska vrećica od 10 do 20 ml sadrži $2-10 \times 10^6$ stanica/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži dimetilsulfoksid, otopinu ljudskog albumina i natrijev klorid. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju

Jedna infuzijska vrećica od 10 do 20 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije primjene pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Rok valjanosti nakon odmrzavanja: Dva sata pri sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Skladištiti i transportirati zamrznuto (< -130 °C). Infuzijsku vrećicu čuvati u metalnoj kazeti do odmrzavanja i primjene. Omot otvoriti tek nakon odmrzavanja. Nakon odmrzavanja ne ponovno zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rim
Italija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1996/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

DIN:
COI ID:
SEC:
Lot
ID vrećice:

Vidjeti list s informacijama o seriji za broj infuzijskih vrećica i CD34⁺ stanica po vrećici za ovog bolesnika.

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleova pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

OMOT

1. NAZIV LIJEKA

Waskyra $2-10 \times 10^6$ stanica/ml disperzija za infuziju
etuvetidigen autotemcel (CD34⁺ stanice)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice.

Jedna infuzijska vrećica za određenog bolesnika sadrži etuvetidigen autotemcel u koncentraciji ovisnoj o seriji, a sastoji se od autologne populacije obogaćene CD34⁺ stanicama koja sadrži hematopoetske matične i progenitorne stanice (HSPC) transducirane *ex vivo* lentivirusnim vektorom koji kodira ljudski gen Wiskott-Aldrichovog sindroma (WAS).

Jedna infuzijska vrećica od 10 do 20 ml sadrži $2-10 \times 10^6$ stanica/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži dimetilsulfoksid, otopinu ljudskog albumina i natrijev klorid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju

Jedna infuzijska vrećica od 10 do 20 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije primjene pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Rok valjanosti nakon odmrzavanja: Dva sata pri sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Skladištiti i transportirati zamrznuto (< -130 °C). Infuzijsku vrećicu čuvati u metalnoj kazeti do odmrzavanja i primjene. Omot otvoriti tek nakon odmrzavanja. Nakon odmrzavanja ne ponovno zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rim
Italija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1996/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

DIN:
COI ID:
SEC:
Lot
ID vrećice:

Vidjeti list s informacijama o seriji za broj infuzijskih vrećica i CD34⁺ stanica po vrećici za ovog bolesnika.

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleova pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

**OSNOVNI PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MALIM UNUTARNJIM
PAKIRANJIMA**

INFUZIJSKA VREĆICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Waskyra 2-10 × 10⁶ stanica/ml disperzija za infuziju
etuveidigen autotemcel (CD34⁺ stanice)
Intravenska primjena

2. NAČIN PRIMJENE

Prije primjene pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

Rok valjanosti nakon odmrzavanja: Dva sata pri sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C)

4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Lot
DIN:
SEC:
ID vrećice:
COI ID:

Vidjeti list s informacijama o seriji za broj infuzijskih vrećica i CD34⁺ stanica po vrećici za ovog bolesnika.

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI JEDINICI LIJEKA

10 – 20 ml disperzije stanica po vrećici.

6. OSTALO

Samo za autolognu primjenu.

**PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA LISTU S INFORMACIJAMA O SERIJI
PRILOŽENOM SVAKOJ POŠILJCI ZA POJEDINOG BOLESNIKA**

1. NAZIV LIJEKA

Waskyra 2-10 × 10⁶ stanica/ml disperzija za infuziju
etuvetidigen autotemcel (CD34⁺ stanice)

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Autologna populacija obogaćena CD34⁺ stanicama koja sadrži hematopoetske matične i progenitorne stanice (engl. *hematopoietic stem and progenitor cells*, HSPC) transducirane *ex vivo* lentivirusnim vektorom koji kodira ljudski gen Wiskott-Aldrichovog sindroma (WAS).

**3. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU, JEDINICI I DOZA
LIJEKA**

INFORMACIJE O ISPORUČENOJ SERIJI (SERIJAMA)

U pošiljku su uključene sljedeće serije:

Broj serije	ID vrećice	Volumen disperzije za infuziju (ml)	Jačina (x10 ⁶ stanica/ml)	Ukupno CD34 ⁺ stanica (x10 ⁶)	ROK VALJANOSTI (DD.MM.GGGG.)

Ukupan broj vrećica:

Ukupan broj CD34⁺ stanica (x10⁶):

Isporučena doza (izračunana na temelju tjelesne težine bolesnika u vrijeme prikupljanja stanica)
iznosi:

× 10⁶ CD34⁺ stanica/kg

Minimalna preporučena doza lijeka Waskyra koja se primjenjuje iznosi 7 × 10⁶ CD34⁺ stanica/kg. U kliničkim ispitivanjima primijenjene su doze do 31 × 10⁶ CD34⁺ stanica/kg.

Dozu koja će se primijeniti infuzijom liječnik treba odrediti na temelju ukupnog broja isporučenih CD34⁺ stanica, tjelesne težine bolesnika u vrijeme liječenja i činjenice da je iz svake vrećice potrebno primijeniti sav sadržaj.

Kada je potrebno više vrećica lijeka Waskyra, prije infuzije treba sa sigurnošću utvrditi da je volumen lijeka za infuziju kompatibilan s preporučenim **ograničenjem za DMSO**, odnosno ukupni volumen primijenjenog DMSO-a mora ostati < 1 % od procijenjenog volumena plazme bolesnika.

Maksimalni volumen lijeka Waskyra koji će se primijeniti stoga mora ostati < 20 % procijenjenog volumena plazme bolesnika.

4. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije primjene pročitajte uputu o lijeku.

5. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Spremite ovaj dokument i imajte ga na raspolaganju tijekom pripreme za primjenu lijeka Waskyra.

Samo za autolognu primjenu.

6. POSEBNE MJERE ČUVANJA

UPUTE ZA ČUVANJE I UPOTREBU

Skladištiti i transportirati zamrznuto (< -130 °C). Infuzijsku vrećicu čuvati u metalnoj kazeti do odmrzavanja i primjene. Omot otvoriti tek nakon odmrzavanja. Nakon odmrzavanja ne ponovno zamrzavati.

Rok trajanja: Šest mjeseci pri temperaturi < -130 °C. Rok valjanosti nakon odmrzavanja: Dva sata pri sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C)

7. ROK VALJANOSTI I DRUGE INFORMACIJE SPECIFIČNE ZA SERIJU

Informacije su prikazane u tablici u dijelu 3.

8. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

9. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

COI ID:

Težina pri prvom prikupljanju (kg):

DIN:

SEC:

10. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rim
Italija

11. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/25/1996/001

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika ili njegovatelja

Waskyra 2-10 × 10⁶ stanica/ml disperzija za infuziju etuvetidigen autotemcel

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego vi (ili vaše dijete) primite ovaj lijek jer sadrži za vas važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Vidjeti dio 4.
- Vaš će vam liječnik ili medicinska sestra izdati karticu za bolesnika koja sadržava važne informacije o sigurnosti terapije lijekom Waskyra. Pažljivo je pročitajte i slijedite upute na njoj.
- Uvijek nosite karticu za bolesnika sa sobom i uvijek je pokažite liječniku ili medicinskoj sestri pri svakom odlasku liječniku ili u bolnicu.
- Informacije u ovoj uputi namijenjene su vama ili vašem djetetu, ali će se u tekstu upute koristiti samo izraz „vi”.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Waskyra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite lijek Waskyra
3. Kako se proizvodi i primjenjuje lijek Waskyra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Waskyra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Waskyra i za što se koristi

Waskyra je lijek za gensku terapiju koji sadrži djelatnu tvar etuvetidigen autotemcel. Lijek za gensku terapiju djeluje unosom gena u tijelo kako bi se ispravio genetski nedostatak. Ovaj je lijek pripremljen posebno za Vas od Vaših vlastitih krvnih stanica.

Waskyra se koristi za liječenje ozbiljnog stanja koje se naziva Wiskott-Aldrichov sindrom (WAS) u osoba starijih od šest mjeseci s mutacijom u genu *WAS*, za koje je transplantacija hematopoetskih matičnih stanica prikladna i za koje ne postoji odgovarajući podudarni darivatelj hematopoetskih matičnih stanica iz obitelji. Hematopoetske matične stanice su nezrele stanice koje se mogu razviti u sve vrste krvnih stanica, uključujući bijele krvne stanice, crvene krvne stanice i trombocite (komponente koje pomažu u zgrušavanju krvi).

Osobe s WAS-om imaju mutaciju (promjenu) u genu koji daje upute za stvaranje bjelančevine WAS. Bjelančevina WAS pomaže bijelim krvnim stanicama da se kreću i pravilno se bore protiv infekcija te trombocitima da se pravilno formiraju kako bi zaustavili krvarenje. Mutacija u genu uzrokuje neispravnu WAS bjelančevinu ili njezino odsustvo. To može dovesti do za život opasnih komplikacija kao što su epizode krvarenja i infekcije.

Waskyra se priprema korištenjem Vaših hematopoetskih matičnih stanica koje se u laboratoriju modificiraju s pomoću virusa. Taj virus modificiran je na način da se ne može širiti u tijelu, ali može dostaviti ispravnu kopiju *WAS* gena u hematopoetske matične stanice. Modificirane hematopoetske matične stanice vraćaju se bolesniku putem infuzije (ukapavanja) i mogu stvarati krvne stanice koje su sposobne proizvoditi bjelančevinu WAS, što bi trebalo ublažiti bolest.

Ako imate bilo kakvih pitanja o načinu djelovanja lijeka Waskyra ili zašto je ovaj lijek propisan, obratite se svojem liječniku.

2. Što morate znati prije nego primite lijek Waskyra

Ne smijete primiti lijek Waskyra

- ako ste alergični na neki od sastojaka ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako smatrate da biste mogli biti alergični, obratite se svojem liječniku za savjet.
- ako ste prethodno primili gensku terapiju od matičnih krvnih stanica ili alogenu transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica s dokazima o preostalim stanicama darivateljskog podrijetla.

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego što primite lijek Waskyra

Liječnik će:

- vam provjeriti rad pluća, srca, bubrega, jetre, mozga, kože i štitnjače, kao i vitalne parametre poput krvnog tlaka. Prije liječenja potrebna je opća liječnička procjena
- provjeriti imate li znakove infekcije. Svaku infekciju treba liječiti prije nego što dobijete lijek Waskyra
- provjeriti imate li hepatitis B, hepatitis C, humani T-stanični limfotropni virus (HTLV), HIV ili mikoplazmu. Ako imate aktivnu infekciju uzrokovanu nekim od ovih uzročnika, vaša terapija lijekom Waskyra može biti odgođena ili obustavljena
- provjeriti vašu koštanu srž da provjeri moguće znakove leukemije ili mijelodisplazije (stanja u kojima koštana srž ne proizvodi dovoljno zdravih krvnih stanica ili trombocita). Ako imate znakove tih bolesti, možda liječenje lijekom Waskyra neće biti moguće.

Prije terapije lijekom Waskyra

- Prije nego se primijeni, Waskyra se testira kako bi se osiguralo da ne sadrži zarazne mikroorganizme, budući da postoji teoretski rizik od infekcije. Liječnici i medicinske sestre nadzirat će znakove infekcije tijekom cijele infuzije, kao što su vrućica, zimica, znojenje, umor, grlobolja i slično te vam prema potrebi dati terapiju. Ako osjetite ove znakove i simptome, obratite se svom liječniku.

Kada vam se daje Waskyra

- Informacije o lijekovima na bazi stanica poput lijeka Waskyra moraju se čuvati u bolnici 30 godina. Neke od informacija koje se čuvaju su vaše ime i broj serije lijeka Waskyra koji ste primili.

Nakon terapije lijekom Waskyra

- Nakon što primite lijek Waskyra, vaše će se zdravstveno stanje pratiti redovitim krvnim pretragama. To će uključivati mjerenje protutijela, poznatih kao *imunoglobulini*, u krvi. Ako je razina imunoglobulina niska, možda će vam biti potrebna nadomjesna terapija imunoglobulinima. Ako je to potrebno, liječnik će o tome razgovarati s vama.
- Možete dobiti lijekove protiv infekcija (bakterijskih, gljivičnih, virusnih) za prevenciju i liječenje infekcija, osobito tijekom neutropeničnog razdoblja nakon kondicioniranja. Tijekom hospitalizacije nužno je primijeniti mjere suzbijanja infekcije i postupke izolacije u skladu s nacionalnim standardima.

- Virusno opterećenje citomegalovirusom, virusom Epstein–Barr, virusom herpes simplex i adenovirusom određivat će se tjedno iz periferne krvi do Dana +90. Ako su nalazi više puta negativni, intervali testiranja mogu se produljiti nakon Dana +90. Ako ste pozitivni na citomegalovirus, provest će se preemptivno liječenje ganciklovirom, valganciklovirom ili foskarnetom prema lokalnim standardima.
- Može doći do značajnog smanjenja broja krvnih stanica, uključujući značajno smanjenje broja neutrofila, tijekom nekoliko tjedana nakon kondicioniranja i infuzije lijeka Waskyra. Zbog toga će vam se često raditi analiza kompletne krvne slike tijekom barem šest tjedana nakon infuzije ili dok se hematopoeza ne oporavi, a infekcije će se liječiti prema važećim smjernicama i procjeni liječnika. Obratite se svom liječniku ako osjetite umor i slabost, infekcije te lako nastajanje modrica i krvarenje. Pomoćne transfuzije ozračenih koncentrata crvenih krvnih stanica i trombocita treba davati prema medicinskoj procjeni i ustaljenoj praksi ustanove.
- Neuspjeh usađivanja potencijalno je važan rizik nakon infuzije lijeka Waskyra. U slučaju trajnog smanjenja broja neutrofila, potrebno je započeti primjenu čimbenika rasta (G-CSF) radi poticanja oporavka koštane srži, ili ranije prema procjeni liječnika. Ako neuspjeh usađivanja i nizak broj neutrofila potraju unatoč primjeni G-CSF-a, preporučuje se primjena netransduciranih pričuvnih autolognih matičnih stanica.
- Nakon liječenja od vas se može zatražiti da vas se prati najviše 15 godina kako bi se bolje razumjelo dugoročne učinke lijeka Waskyra.
- Ako vam je potrebna transfuzija krvi prije i nakon primanja lijeka Waskyra, krvne pripravke koji vam se daju potrebno je ozračiti. To znači da je količina bijelih krvnih stanica, limfocita, smanjena kako bi se smanjio rizik od reakcije na transfuziju. Vaš će vas liječnik pratiti kako bi se uočila bilo kakva reakcija na transfuziju krvi.
- Umetanje novog gena u matične stanice moglo bi doprinijeti riziku od raka krvi kao što su leukemija (rak bijelih krvnih stanica) i limfom (rak limfocita, bijelih krvnih stanica uključenih u obranu tijela). Iako dosad nije bilo dokaza o tome u kliničkim ispitivanjima, to je i dalje moguće zbog prirode lijeka. Nakon liječenja vaš će vas liječnik pratiti kako bi uočio bilo kakve znakove leukemije, limfoma ili zloćudnih bolesti solidnih organa.
- Waskyra se priprema korištenjem izmijenjenih dijelova virusa tako da ne mogu uzrokovati infekciju. To može dovesti do lažno pozitivnog rezultata testa na HIV. Dodatni se testovi mogu napraviti za isključivanje infekcije HIV-om u slučaju potrebe.
- Djelatna tvar lijeka Waskyra može se privremeno izlučivati kroz krv, sjeme, majčino mlijeko ili tjelesni otpad, što je postupak koji se naziva izlučivanje. Stoga nakon liječenja lijekom Waskyra nećete moći donirati krv, krvne sastojke (plazmu), organe, tkiva ili stanice.

Kada se liječenje lijekom Waskyra ne može dovršiti

Proizvodnja lijeka Waskyra možda neće biti uspješna ako količina matičnih stanica prikupljenih iz vaše krvi nije dovoljna ili ako postoje poteškoće u pripremi lijeka nakon prikupljanja matičnih stanica. U tom će vam slučaju možda biti potrebno ponoviti prikupljanje matičnih stanica, ako je to izvedivo, ili će vam biti ponuđena neka druga terapija.

Prije primanja lijeka Waskyra dobit ćete kondicionirajući lijek koji uklanja stanice iz koštane srži i time stvara prostor kako bi se genski modificirane matične stanice iz lijeka Waskyra mogle unijeti (*usaditi*) u koštanu srž.

Ako se Waskyra ne može primijeniti nakon što ste primili kondicionirajući lijek ili ako se modificirane matične stanice ne prime u Vašem tijelu, liječnik vam može dati infuziju pričuvnih stanica iz

prethodno prikupljenog rezervnog uzorka (pogledajte i dio 3. „*Kako se Waskyra primjenjuje*”). Ove pričuvene stanice nemaju dodan funkcionalni *WAS* gen i neće proizvoditi bjelančevinu WAS. Za više pojedinosti obratite se svojem liječniku.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Waskyra u bolesnika mlađih od šest mjeseci nisu utvrđene. Podatci nisu dostupni i lijek Waskyra ne može se davati bolesnicima mlađima od šest mjeseci.

Drugi lijekovi i Waskyra

Obavijestite svojeg liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koji se dobivaju bez recepta.

- Ne smijete uzimati nikakve lijekove protiv infekcije HIV-om najmanje mjesec dana prije nego što primite mobilizacijske lijekove ili vam uzmu uzorke krvi, i to do najmanje sedam dana nakon infuzije lijeka Waskyra, jer bi ti lijekovi mogli utjecati na proizvodnju i rano funkcioniranje lijeka Waskyra.
- Ne smijete primiti cjepiva iz kategorije **živih cjepiva** tijekom šest tjedana prije nego što primite kondicionirajući lijek za pripremu za liječenje lijekom Waskyra ni nakon liječenja dok se Vaš imunosni sustav (obrambeni sustav tijela) oporavlja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Waskyra ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Trudnoća i dojenje

Ovo liječenje ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće zbog mogućih učinaka kondicionirajućeg lijeka. Učinci lijeka Waskyra u trudnica nisu poznati. Razgovarajte sa svojim liječnikom o trudnoći nakon primanja lijeka Waskyra.

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni nakon terapije lijekom Waskyra, odmah se obratite svojem liječniku.

Ako ste žena koja može zatrudnjeti, prije početka mobilizacijskog i kondicionirajućeg liječenja bit će vam napravljen test na trudnoću da se isključi trudnoća.

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Ako ste žena koja može zatrudnjeti ili muškarac koji može začeti dijete, morate primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije (kontrolu začeca) od početka mobilizacijskog liječenja i tijekom najmanje šest mjeseci nakon primjene lijeka Waskyra. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome koje su metode kontracepcije primjerene.

Dojenje

Dojenje treba prekinuti tijekom kondicioniranja zbog mogućih učinaka kondicionirajućeg lijeka. Nije poznato mogu li se sastojci lijeka Waskyra izlučiti u majčino mlijeko.

Vaš će liječnik razgovarati s vama o koristima dojenja za vaše dijete u odnosu na potencijalne rizike od liječenja.

Plodnost u muškaraca i žena

Možda nećete moći zatrudnjeti ili začeti dijete nakon primjene kondicionirajućeg lijeka. Prije liječenja trebate s liječnikom razgovarati o svojim mogućnostima. To može uključivati ​​pohranu reproduktivnog materijala (npr. jajnih stanica, spermija) za kasniju uporabu.

Waskyra sadrži natrij i dimetilsulfoksid (DMSO)

Ovaj lijek sadrži 35 – 560 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u svakoj dozi. To odgovara količini od 2 % do 28 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija u prehrani za odraslu osobu. Preporučena maksimalna količina unosa natrija od 2 g/dan za odrasle treba biti prilagođena naniže za djecu, ovisno o njihovim energetske potrebama u odnosu na odrasle.

Ovaj lijek sadrži 55 mg/ml DMSO-a (tvari koja se koristi za konzerviranje smrznutih stanica) koji može uzrokovati iznenadne, teške alergijske reakcije. Liječnik ili medicinska sestra trebaju vas pomno pratiti tijekom infuzije i svaki sat tijekom tri sata nakon infuzije.

3. Kako se proizvodi i primjenjuje lijek Waskyra

Budući da se Waskyra proizvodi iz vaših vlastitih hematopoetskih matičnih stanica, vaša će se krv prikupiti za pripremu lijeka otprilike dva do tri mjeseca prije liječenja. Matične stanice mogu se prikupiti iz krvi koja se dobiva iz vene. Za više pojedinosti obratite se svojem liječniku.

Kada se matične stanice prikupljaju iz krvi

- Prije nego što počnete primati lijek Waskyra, dobit ćete dvije vrste lijekova:
 - **mobilizacijski lijek** za premještanje matičnih krvnih stanica iz koštane srži u krvotok
 - **lijekove za kondicioniranje**, za stvaranje prostora u koštanoj srži za nove matične stanice koje ćete primiti

Više informacija nalazi se u uputi o lijeku za te lijekove.

(Za više informacija o tim lijekovima, uključujući moguće nuspojave, vidjeti dio 3. „*Kako je lijek Waskyra pripremljen i primijenjen*” i dio 4. „*Moguće nuspojave*”).

- Prikupljanje matičnih stanica provodit će se putem privremeno postavljenog središnjeg venskog katetera. Središnji venski kateter je tanka, fleksibilna cjevčica koju liječnik uvodi u veliku venu radi pristupa krvotoku. Prije početka liječenja stavit će vam se još jedan kateter kako bi se omogućila infuzija lijeka Waskyra i drugih lijekova te prikupljanje krvi za ispitivanje. Mogu se razviti nuspojave poput infekcija i krvarenja kada se umeće kateter, iako se one neće javiti kod svakoga. Liječnik i medicinske sestre nadzirat će moguće komplikacije.
- Najprije ćete primiti takozvani „mobilizacijski” lijek za premještanje matičnih krvnih stanica iz koštane srži u krvotok (vidjeti dio 2. „*Upozorenja i mjere opreza*”).
- Matične krvne stanice tada se mogu prikupiti strojem koji odvaja krvne sastojke (*aparatus aferezu*). Možda će za prikupljanje matičnih stanica krvi dostatnih za proizvodnju lijeka Waskyra biti potrebno više dana.

Matične stanice prikupljene iz krvi bit će podijeljene na:

- **rezervni uzorak**, koji će biti zamrznut i pohranjen te primijenjen kao rezervne matične stanice ako se Waskyra ne može primijeniti ili ne djeluje (pogledajte „*Kada se liječenje lijekom Waskyra ne može dovršiti*” u dijelu 2).

- **uzorak za liječenje**, koji će se poslati za proizvodnju lijeka Waskyra umetanjem ispravne kopije gena *WAS* u matične stanice u uzorku.

Kako vam se daje lijek Waskyra

- Lijek Waskyra davat će u specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi liječnici osposobljeni za primjenu te vrste lijeka.
- Waskyra se daje ukapavanjem (infuzijom) u venu (intravenski) preko središnjeg venskog katetera. Moguće je da ćete primiti više vrećica lijeka.
- Liječnici će provjeriti jesu li sve infuzijske vrećice lijeka Waskyra proizvedene iz Vašeg uzorka.
- Waskyra je jednokratna terapija. Neće Vam se ponovno davati.

Kada?	Što se događa?	Zašto?
Oko dva mjeseca prije infuzije lijeka Waskyra.	Mobilizacijski lijekovi daju se supkutanom injekcijom tijekom četiri do šest dana.	Za premještanje matičnih krvnih stanica iz koštane srži u krvotok.
Oko dva mjeseca prije infuzije lijeka Waskyra.	Mobilizirana krv prikuplja se u razdoblju od dva do tri dana.	Za dobivanje matičnih krvnih stanica za proizvodnju lijeka Waskyra. Dio prikupljenih matičnih stanica čuvat će se odvojeno kako bi po potrebi služile kao pričuvne stanice.
Oko tri tjedna prije infuzije lijeka Waskyra.	Lijek pod nazivom rituksimab daje se jednokratno u venu kroz kateter.	Kako bi se smanjio broj bijelih krvnih stanica koje stvaraju protutijela protiv vu organizma te kako bi se pomoglo genski korigiranim stanicama da se prime nakon infuzije lijeka Waskyra.
Pet dana prije infuzije lijeka Waskyra.	Dva lijeka za kondicioniranje (busulfan i fludarabin) daju se u venu putem katetera tijekom dva do tri dana u bolnici.	Za pripremu koštane srži za liječenje. Ti lijekovi uništavaju stanice u koštanoj srži kako bi ih mogle zamijeniti genski korigirane stanice iz lijeka Waskyra.
15 do 30 minuta prije infuzije lijeka Waskyra.	Može se dati lijek naziva antihistaminik	Kako bi se spriječila alergijska reakcija na infuziju
Početak infuzije lijeka Waskyra	Waskyra se daje ukapavanjem (infuzijom) u venu. To će se provoditi u bolnici i trajat će oko 30 minuta za svaku infuzijsku vrećicu. Broj vrećica razlikovat će se ovisno o bolesniku.	Kako bi se u krvotok ubrizgale matične stanice koje sadrže ispravni <i>WAS</i> gen, koje će potom preći u vašu koštanu srž.
Nakon infuzije lijeka Waskyra	Ostat ćete u bolnici oko 4 – 8 tjedana.	To je vrijeme potrebno za oporavak. Bit ćete pod nadzorom kako bi se provjerilo je li liječenje djelotvorno i kako bi se eventualne nuspojave mogle liječiti, sve dok liječnik

		ne procijeni da ste se dovoljno oporavili da idete kući.
--	--	--

4. Moguće nuspojave

Tijekom kliničkih ispitivanja provedenih s lijekom Waskyra nijedna nuspojava nije pripisana samom lijeku. Međutim, postupci i lijekovi potrebni za primanje lijeka, u kombinaciji s Vašim zdravstvenim stanjem, mogu uzrokovati nuspojave, iako se ne javljaju kod svakoga.

Teške nuspojave – odmah potražite liječničku pomoć

Odmah potražite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite bilo što od sljedećeg (što može biti ozbiljno):

Kombinacija nekoliko sljedećih simptoma: vrućica ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), zimica, kašalj, nedostatak zraka, brzi otkucaji srca, smetenost, osjećaj teške slabosti. To može upućivati na teške infekcije (uključujući infekciju gljivicom *Aspergillus*), sepsu (uključujući sepsu uzrokovanu bakterijom *Pseudomonas*) ili aspiracijsku upalu pluća. U tim slučajevima odmah potražite liječničku pomoć.

Neuobičajene modrice ili krvarenje, blijeda koža, ekstremni umor, smetenost, smanjeno mokrenje ili oticanje nogu/gležnjeva mogu upućivati na krvne ugruške u malim krvnim žilama, odnosno na „trombotičku mikroangiopatiju”. U tom slučaju odmah potražite liječničku pomoć.

Kombinacija boli u želucu/trbuhu, oticanja, iznenadnog povećanja tjelesne težine, žutila kože ili očiju (žutica) i tamnog urina upućuje na teško oštećenje jetre (venookluzivnu bolest jetre) koje se može pojaviti nakon primanja kondicionirajućih lijekova. U tom slučaju odmah potražite liječničku pomoć.

Krvarenje iz gornjeg dijela probavnog trakta: povraćanje krvi ili materijala koji izgleda kao talog kave; crna, katranasta stolica; osjećaj nesvjestice ili omaglice. U tim slučajevima odmah potražite liječničku pomoć.

Teške reakcije preosjetljivosti (alergijske reakcije) koje mogu uključivati šok: osip ili koprivnjača, svrbež, crvenilo, oticanje usana, lica, jezika ili grla, piskutavo ili otežano disanje, omaglica ili nesvjestica. U tim slučajevima odmah potražite liječničku pomoć.

Reakcija na transfuziju (tijekom ili nakon transfuzije): vrućica ili zimica, nedostatak zraka, bol u prsnom košu/leđima, tamni urin. U tom slučaju odmah potražite liječničku pomoć.

Ostale nuspojave (navedene prema učestalosti, počevši od najčešćih)

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

Stomatitis (bol ili ranice u ustima)

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

Gripa (influenca)

Infekcije mokraćnog sustava

Neutropenija (niska razina bijelih krvnih stanica)

Anemija (niska razina crvenih krvnih stanica)

Bol u trbuhu

Krvavi proljev

Povraćanje

Koprivnjača

Šok

Oticanje usana

Aftozni ulkus (ranice u ustima)

Eritem (crvenilo kože)

Pireksija (vrućica)
Upala sluznice (upala sluznice usne šupljine, nosa/grla ili crijeva)
Povišene vrijednosti jetrenih enzima (povišene vrijednosti jetrenih enzima zabilježene u krvnim pretragama)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Waskyra

Ove su informacije namijenjene samo liječnicima.

Budući da će se ovaj lijek davati u bolnici, bolnica je odgovorna za pravilno čuvanje lijeka prije i tijekom njegove upotrebe te za njegovo pravilno zbrinjavanje.

Lijek čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na oznakama na vanjskom spremniku i infuzijskim vrećicama.

Ne upotrebljavati ovaj lijek ako je infuzijska vrećica oštećena ili curi.

Čuvati na temperaturi $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nemojte odmrzavati lijek dok bolesnik nije spreman za terapiju. Nakon odmrzavanja čuvati na sobnoj temperaturi ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) i upotrijebiti u roku od dva sata. Za lijek formuliran na 2×10^6 stanica/ml, najdulje vrijeme na sobnoj temperaturi treba biti 45 minuta. Ne ponovno zamrzavati.

Infuzijsku vrećicu (ili vrećice) čuvati u metalnoj kazeti do odmrzavanja.

Omot otvoriti tek nakon odmrzavanja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima o rukovanju materijalom ljudskog podrijetla.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Waskyra sadrži

Djelatna tvar je etuvetidigen autotemcel i sastoji se od vaših matičnih stanica koje sadrže ispravne kopije gena *WAS*.

Svaka infuzijska vrećica lijeka Waskyra za određenog bolesnika sadrži $2-10 \times 10^6$ stanica/ml vijabilne populacije obogaćene CD34+ stanicama u koncentraciji koja ovisi o seriji.

Ostali sastojci su dimetilsulfoksid (DMSO), natrijev klorid i otopina ljudskog albumina (pogledajte dio 2, „*Waskyra sadrži natrij i DMSO*”).

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane ljudske krvne stanice.

Kako Waskyra izgleda i sadržaj pakiranja

Disperzija za infuziju Waskyra bistra je do blago замућена, bezbojna do жута или ружићаста disperzija stanica.

Waskyra se isporučuje u infuzijskim vrećicama od 50 ml od etilenvinilacetata (EVA) koje sadrже 10 – 20 ml disperzije za infuziju. Svaka infuzijska vrećica s dva priključka za šiljak pakirana je u EVA omot u metalnoj kazeti.

Waskyra se iz proizvodnog pogona dostavlja u skladišnu jedinicu zdravstvene ustanove u kriogenom spremniku koji може sadržavati više metalnih kazeta namijenjenih istom bolesniku. Jedna metalna kazeta sadrжи jednu infuzijsku vrećicu lijeka Waskyra.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Fondazione Telethon ETS

Via Varese 16/B

00185 Rim

Italija

Proizvođač

AGC Biologics S.p.A.

Via Meucci 3

Openzone

200091 Bresso (MI)

Italija

Ova je uputa zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na mrežnom mjestu Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druga mrežna mjesta o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Važno je da prije primjene lijeka Waskyra pročitate cjelokupan sadržaj ovog postupka.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Lijek Waskyra treba se prevoziti unutar ustanove u zatvorenim, nelomljivim, nepropusnim spremnicima.

- Ovaj lijek sadrжи genetski modificirane ljudske krvne stanice. Zdravstveni radnici koji rukuju lijekom Waskyra moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nošenje rukavica, zaštitne odjeće i zaštite za oči) kako bi se izbjegao potencijalni prijenos zaraznih bolesti.
- Waskyra mora uvijek biti na temperaturi < -130 °C, sve dok se sadržaj vrećice ne odmrzne za infuziju.
- Ukupan broj infuzijskih vrećica koje se primjenjuju također se mora potvrditi informacijama specifičnim za bolesnika navedenima u listu s informacijama o seriji (LIS).

Definiranje doze koja se primjenjuje

- Mora se pažljivo razmotriti volumen infuzije u odnosu na dob i tjelesnu težinu bolesnika. Kada je doza lijeka Waskyra za infuziju veća od jedne vrećice, prije infuzije potrebno je sa sigurnošću utvrditi da je volumen lijeka za infuziju kompatibilan s preporučenim ograničenjem za DMSO, odnosno ukupni volumen primijenjenog DMSO-a mora ostati < 1 % procijenjenog volumena plazme bolesnika. Stoga maksimalni volumen lijeka Waskyra koji će se primijeniti mora ostati < 20 % procijenjenog volumena plazme bolesnika.

Priprema za infuziju

- Bolesnik može primiti više infuzijskih vrećica. Svaka infuzijska vrećica dostavlja se u omotu koji se nalazi u metalnoj kazeti.
- Infuzijske vrećice u omotu moraju se držati unutar metalne kazete u plinovitoj fazi tekućeg dušika na < -130 °C dok ne budu spremne za odmrzavanje i primjenu putem infuzije.
- Prebrojte sve infuzijske vrećice i na temelju priloženog lista s informacijama o seriji potvrdite da je svaka infuzijska vrećica unutar roka valjanosti.

Provjera prije odmrzavanja

- Nemojte vaditi metalnu kazetu iz kriogenog spremnika ni odmrzavati lijek Waskyra dok bolesnik ne bude spreman za infuziju. Potrebno je uskladiti vrijeme odmrzavanja infuzijskih vrećica koje sadrže lijek Waskyra i vrijeme infuzije. Unaprijed potvrdite vrijeme infuzije i prilagodite vrijeme početka odmrzavanja kako bi lijek Waskyra bio dostupan za infuziju kada primatelj bude spreman.
- Otvorite metalnu kazetu i prije odmrzavanja pregledajte omot i infuzijsku vrećicu da provjerite da nije oštećena. Ako je infuzijska vrećica oštećena, slijedite lokalne smjernice o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla i odmah se obratite nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet.
- Prije odmrzavanja lijeka Waskyra mora se provjeriti odgovara li identitet bolesnika jedinstvenim podacima o bolesniku navedenim na naljepnicama pakiranja. Waskyra je namijenjena isključivo za autolognu primjenu. Nemojte odmrzavati lijek Waskyra ni započeti infuziju ako se jedinstvene informacije o bolesniku na naljepnici infuzijske vrećice ne podudaraju s predviđenim bolesnikom.

Odmrzavanje

Nakon pažljivog vađenja iz metalne kazete odmrznite infuzijsku vrećicu u njezinom zapečaćenom omotu na 37 °C u uređaju za kontrolirano odmrzavanje sve dok u infuzijskoj vrećici više nema vidljivog leda.

- Nakon završetka odmrzavanja vrećicu treba odmah izvaditi iz uređaja za odmrzavanje. Kako bi se održala vijabilnost lijeka, preporučuje se da se lijek Waskyra primijeni odmah nakon odmrzavanja.
- Omot treba pažljivo otvoriti kako bi se izvadila infuzijska vrećica koju je do infuzije potrebno držati na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C).
- Lagano masirajte infuzijsku vrećicu kako biste resuspendirali stanice. Sadržaj infuzijske vrećice treba pregledati kako bi se uočili eventualno preostali vidljivi stanični agregati. Male nakupine staničnog materijala treba raspršiti nježnim ručnim miješanjem. Nemojte testiti vrećicu.
- Infuzijsku vrećicu ne smije se ispirati, centrifugirati, uzorkovati i/ili ponovno suspendirati u novom mediju prije infuzije.
- Waskyra se ne smije ozračivati jer ozračivanje može dovesti do inaktivacije lijeka.

- Ako je za dozu liječenja bolesnika predviđeno više infuzijskih vrećica, sljedeću vrećicu smije se odmrznuti tek nakon što je sadržaj prethodne vrećice u potpunosti primijenjen infuzijom.

Primjena

- Lijek Waskyra treba primijeniti u obliku intravenske infuzije putem središnjeg venskog katetera prema standardnim postupcima specijalizirane zdravstvene ustanove u pogledu lijekova za staničnu terapiju.
- Preporučeni komplet za primjenu sastoji se od kompleta za transfuziju krvi opremljenog filtrom od 200 µm.
- Svaku vrećicu potrebno je dati infuzijom putem gravitacije u roku od dva sata nakon odmrzavanja, uključujući svaki prekid tijekom infuzije, kako bi se očuvala maksimalna vijabilnost lijeka.
- Maksimalna brzina infuzije je 5 ml/kg/h, a sadržaj svake vrećice treba primijeniti infuzijom u roku od otprilike 30 minuta.
- Kada je potrebno više vrećica lijeka Waskyra, potrebno je odmrznuti po jednu vrećicu lijeka.
- Bolesnike koji prethodno nisu bili izloženi DMSO-u treba pažljivo pratiti. Vitalne znakove (krvni tlak, srčana frekvencija i zasićenje kisikom) i pojavu bilo kojeg simptoma treba nadzirati do tri sata nakon infuzije.
- Na kraju infuzije isperite sav preostali lijek Waskyra u infuzijskoj vrećici i sve povezane cjevčice otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekcije kako biste osigurali da bolesnik primi što više stanica. Mora se pažljivo razmotriti volumen infuzije u odnosu na dob i tjelesnu težinu bolesnika.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

S neiskorištenim lijekovima i svim materijalima koji su bili u doticaju s lijekom Waskyra (kruti i tekući otpad) treba rukovati i zbrinuti ih kao potencijalno infektivni otpad u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla.

Nehotično izlaganje

- U slučaju nehotičnog izlaganja treba se pridržavati nacionalnih smjernica za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla. Radne površine i materijali koji su potencijalno mogli doći u kontakt s lijekom Waskyra moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinficijensom.