

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Waskyra 2–10 ×10⁶ sejt/ml diszperziós infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

A Waskyra (etuvetidigén autotemcel) egy genetikailag módosított autológ CD34+ sejtekkel dúsított sejtpopuláció, amely a humán Wiskott–Aldrich-szindróma (WAS) gént kódoló lentivirális vektor segítségével *ex vivo* transzdukált haematopoieticus őssejteket és progenitor sejteket (*haematopoietic stem and progenitor cells*, HSPC) tartalmaz.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

Minden egyes, Waskyra-t tartalmazó betegspecifikus infúziós zsák etuvetidigén autotemcelt tartalmaz genetikailag módosított autológ CD34+ sejtekkel dúsított sejtpopulációban kifejezett, a gyártási tételtől függő koncentrációban.

A gyógyszer egy vagy több infúziós zsákban kerül kiszerezésre, amely összesen 2–10 ×10⁶ sejt/ml koncentrációjú, életképes C34⁺ sejtekkel dúsított, krioprezervatív oldatban szuszpendált sejtpopulációt tartalmaz diszperziós infúzió formájában.

Minden egyes betegspecifikus infúziós zsák 10-20 ml diszperziós infúziót tartalmaz.

A gyógyszerre vonatkozó mennyiségi információk – beleértve a gyártási tételtől függő koncentrációt és a beadandó infúziós zsákok számát – a kezelésre szánt gyógyszerhez mellékelt gyártási tétel adatlapon (*Lot Information sheet*, LIS) vannak feltüntetve.

Ismert hatású segédanyagok

Ez a gyógyszer 3,5 mg nátriumot és 55 mg dimetil-szulfoxidot (DMSO) tartalmaz milliliterenként (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszperziós infúzió.

Átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy sárga, illetve rózsaszín diszperzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallat

A Waskyra olyan 6 hónapos és idősebb, Wiskott–Aldrich-szindrómában (WAS) szenvedő betegek kezelésére javallott, akiknél a WAS gén mutációja áll fenn, és akik számára a vérképzősejt- (HSC-) transzplantáció megfelelő kezelés, és nem áll rendelkezésre alkalmas humán leukocita antigén- (HLA-) identikus vérképzősejt-donor.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Waskyra-t minősített ellátóhelyen, a vérképzősejt-transzplantáció (HSCT) területén jártas és a gyógyszer beadásával és a betegek ellátásával kapcsolatos oktatásban részesült orvosnak kell beadnia.

Az őssejt-mobilizálás, az aferézis és a csökkentett intenzitású kondicionálás megkezdése előtt meg kell győződni arról, hogy a vérképzősejt- (HSC-) transzplantáció megfelelő kezelés a beteg számára.

A betegek megfelelő tájékoztatásának biztosítása érdekében az orvosoknak az előkezelés, a perifériás vérbe történő őssejt-mobilizálás és a kondicionálás során alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírását kell alapul venniük.

Adagolás

A Waskyra kizárólag autológ alkalmazásra szolgál, és egyszer kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

A kezelés infúzióban beadott egyetlen dózisból áll. A dózis egy vagy több, életképes CD34⁺ sejtek diszperzióját tartalmazó infúziós zsákban áll rendelkezésre.

A Waskyra beadandó dózisát a beteg testtömege alapján kell meghatározni közvetlenül az infúzió beadása előtt.

A legkisebb ajánlott dózis 7×10^6 CD34⁺ sejt/testtömegkilogramm.

A Waskyra maximális beadandó térfogata nem érheti el a beteg becsült plazmatérfogatának 20%-át (lásd 4.4 és 6.6 pont).

A dózissal vonatkozó további információért lásd a mellékelt gyártási tétel adatlapot (*Lot Information sheet*, LIS).

Előkezelés és kondicionálás

A rituximab alkalmazása és a kondicionálás megkezdése előtt a kezelőorvosnak meg kell győződnie arról, hogy az autológ HSPC génterápia alkalmazása klinikai szempontból megfelelő a beteg számára (lásd 4.4 pont).

A kondicionálás mindaddig nem kezdhető meg, amíg nem áll rendelkezésre a Waskyra dózisához szükséges infúziós zsák(ok) teljes mennyisége a beadóhelyen tárolva, és amíg meg nem győződtek arról, hogy a biztonsági tartalék is rendelkezésre áll.

A perifériás vérbe történő őssejt-mobilizálás és az aferézis

Az autológ CD34⁺ sejteket mobilizált őssejteket tartalmazó perifériás vérből izolálják. Az izolálást a perifériás vérbe történő őssejt-mobilizálást követő aferézis eljárás(ok) révén érik el.

A gyógyszer gyártásához és az autológ biztonsági tartalékhoz szükséges CD34⁺ sejtek kinyeréséhez a betegnek el kell végezni a vérképző őssejtek és progenitor sejtek (HSPC) mobilizálását granulocytakolónia-stimuláló faktorral (G-CSF) és plerixaforral, majd ezt leukaferézis követi.

A gyógyszer gyártásához HSPC ajánlott, a teljes gyűjtendő célmennyiség 40×10^6 CD34⁺ sejt/ttkg. Emellett autológ biztonsági tartalékként legalább 3×10^6 CD34⁺ sejt/ttkg mennyiséget kell gyűjteni. A

tartalék sejteket mobilizált őssejteket tartalmazó perifériás vér aferézisével vagy a csontvelőből lehet begyűjteni.

Előkezelés rituximabbal és csökkentett intenzitású kondicionálás

A javasolt kondicionáló gyógyszerek a buszulfán és a fludarabin.

	A terápiás infúzió beadása előtti napok	Adagolási rend	Dózis
Rituximab	–22. nap (±1 nap)	A Waskyra infundálása előtt a –22. napon (±1 nap) a kezelés előtti B-sejt-deplécio céljából ajánlott egyszeri dózisban iv. rituximabot adni, amely egy anti-CD20 monoklonális antitest. Az infúzió sebessége az alkalmazási előírás szerinti. A lehetséges mellékhatások előfordulásának csökkentése érdekében a rituximab infúzió előtt intravénás antihisztaminnal, paracetamollal és szteroiddal végzett megfelelő premedikációt kell alkalmazni, a standard eljárásokat követve. Ezt 6 óra elteltével meg kell ismételni.	375 mg/m ²
Buszulfán	–4. naptól a –2. napig	A betegek a testtömeg alapján számított dózisban iv. buszulfánt kapnak. A betegek tervezetten összesen 8 dózist kapnak, amelyeket 6 óránként kell beadni a –4. naptól a –2. napig. Ha 8 dózissal nem érik el a 48 000 ng/ml*óra (±10%) AUC-célértéket, további dózisokat lehet beadni. Az adagolást leállítják, ha az AUC-célértéket a nyolcadik dózis beadása előtt elérik. A dózist a buszulfán FK szintje alapján módosítják a 48 000 ng/ml*óra (±10%) kumulatív AUC-célérték elérése érdekében. A Waskyra sejtinfúziót a buszulfán utolsó dózisától számítva legalább 24 óra	A buszulfán kezdő dózisa a beteg testtömegén alapul, az alábbi séma szerint: • 1 mg/ttkg/dózis (<9 kg); • 1,2 mg/ttkg/dózis (9–16 kg); • 1,1 mg/ttkg/dózis (>16–23 kg); • 0,95 mg/ttkg/dózis (>23–34 kg); • 0,8 mg/ttkg/dózis (>34 kg). A buszulfán későbbi dózisait farmakokinetikai mintavétel alapján kell becsülni és ennek megfelelően módosítani. A buszulfán FK elemzését az infúzió előtti és utáni sorozatos vérmintavétellel kell elvégezni, legalább két külön dózis, általában az első és az ötödik dózis adásának alkalmával.

		kimosási idő biztosításával ütemezik.	Különösen kell figyelni a buszulfán adagolására, hogy elérjék a 48 000 ng/ml*óra ($\pm 10\%$) kumulatív AUC-célértéket. A dózis módosítását akkor kell elvégezni, ha a teljes várható AUC 10%-nál nagyobb eltérést mutat a célértéktől (a teljes várható AUC <43 200 ng/ml*óra vagy >52 800 ng/ml*óra). A buszulfán dózisainak száma csökkenthető, ha a várható kumulatív AUC túl magas.
Fludarabin	-4. nap és -3. nap	A fludarabint naponta egyszer, intravénásan kell beadni a -4. és a -3. napon. Az infúzió sebességét a fludarabin alkalmazási előírásának megfelelően kell beállítani.	30 mg/m ² /nap
AUC = görbe alatti terület; iv. = intravénás; FK = farmakokinetikai; m ² = négyzetméter			

Fertőzések megelőzése és kezelése az előkezelés során

A fertőzések megelőzése érdekében mérlegelni kell a (bakteriális, gombás, vírusos) fertőzés elleni gyógyszerek profilaktikus és empirikus alkalmazását, különösen a kondicionálást követő neutropeniás időszakban (lásd 4.4 pont). A kórházi tartózkodás során az infekciókontroll körébe tartozó intézkedéseket és izolációs eljárásokat kell alkalmazni a helyi előírásoknak megfelelően.

Premedikáció

Allergia elleni gyógyszerek, például intravénás klórfeniramin beadása ajánlott a Waskyra infúzió előtt 15-30 perccel, hogy csökkentsék az infúzióval szemben kialakuló allergiás reakció lehetőségét.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A Waskyra alkalmazását 65 évesnél idősebb betegeknél nem vizsgálták.

Humán immundeficiencia-vírusra (HIV-), hepatitis-B-vírusra (HBV-) vagy hepatitis-C-vírusra (HCV-) szeropozitív betegek

A Waskyra-t nem vizsgálták HIV-1, HIV-2, aktív HBV vagy aktív HCV által okozott fertőzésben szenvedő betegeknél. A sejtek gyártáshoz történő gyűjtése előtt a betegeknél el kell végezni a HIV-1, a HIV-2, a HBV és a HCV, valamint más fertőző ágensek szűrését a helyi irányelvek szerint.

Súlyos hematológiai betegségben szenvedő betegek

A Waskyra-t nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél myelodysplasia, myelodysplasiás szindrómára és akut myeloid leukaemiára jellemző citogenetikai eltérések vagy más súlyos hematológiai kórkép igazolható. Ezeknél a betegeknél a Waskyra-kezelés nem javasolt.

Gyermekek és serdülők

A Waskyra biztonságosságát és hatásosságát 6 hónaposnál fiatalabb betegek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Waskyra kizárólag intravénás infúzióként alkalmazható.

A Waskyra infúzió beadása előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg személyazonossága megegyezik a Waskyra infúziós zsák(ok) címkéjén és a kísérő dokumentációban feltüntetett egyedi betegazonosító adatokkal. Ha egynél több Waskyra infúzió zsák szükséges, egyszerre csak egy infúziós zsák tartalma adható be. A beadandó infúziós zsákok teljes számát a gyártási tétel adatlapon (LIS) szereplő egyedi betegazonosító adatok alapján is meg kell erősíteni (lásd 4.4 pont).

A Waskyra infúziót a buszulfán utolsó dózisától számítva legalább 24 órás kimosási idő biztosításával ütemezik.

A Waskyra kiolvasztásának és infundálásának időzítését össze kell hangolni. Az infúzió kezdetének időpontját előzetesen meg kell határozni, és a kiolvasztás időzítését ehhez kell igazítani, hogy a Waskyra akkor álljon rendelkezésre az infúzióhoz, amikor a beteg is készen áll. A készítmény életképességének fenntartása érdekében javasolt a Waskyra azonnali alkalmazása, amint a kiolvasztás befejeződött. A beadást a kiolvasztást követő 2 órán belül be kell fejezni.

Alkalmazás

A készítményt intravénás infúzióban adja be, centrális vénás katéteren keresztül. Ha egynél több zsák Waskyra áll rendelkezésre, a gyógyszerből egyszerre csak egy zsákot szabad kiolvasztani.

Az egyes zsákokat 5 ml/ttkg/óra sebességet nem meghaladó infúziós sebességgel kell beadni, körülbelül 30 perc alatt. A beadáshoz ajánlott szerelék egy 200 µm-es szűrővel ellátott vértranszfúziós szerelék.

A betegeket az infúzió előtt, alatt és után szoros megfigyelés alatt kell tartani. A létfontosságú paramétereket (vérnyomás, szívfrekvencia és oxigénszaturáció) és bármilyen tünet jelentkezését az infúzió során tízpercenként, majd az infúzió után 3 órán át óránként kell ellenőrizni (lásd 4.4 pont).

Az infúzió beadása után legalább 6 hétig vagy a vérképzőszervi funkció helyreállásáig gyakran kell ellenőrizni a beteg teljes vérképét, és a fertőzéseket a standard irányelvek és az orvos megítélése alapján kell kezelni (lásd 4.4 pont).

A Waskyra előkészítésére, alkalmazására, véletlen expozíciója esetén alkalmazandó intézkedésekre és megsemmisítésére vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Vérképzőőssejt-génterápiával vagy allogén HSC-transzplantációval történt korábbi kezelés, ha donoreredetű reziduális sejtek jelenléte igazolható.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

Erre a gyógyszerre a sejtalapú fejlett terápiás gyógyszerek nyomonkövethetőségére vonatkozó követelményeket kell alkalmazni. A nyomonkövethetőség biztosítása érdekében a készítmény nevét, a gyártási tétel számát és a kezelt beteg nevét 30 évig meg kell őrizni a készítmény lejárat dátumát követően.

Autológ alkalmazás

A Waskyra kizárólag autológ alkalmazásra szolgál, és semmilyen körülmények között nem adható más betegnek. A Waskyra-t tilos alkalmazni, ha a készítmény címkéjén és a gyártási tétel adatlapon (*Lot Information Sheet*, LIS) feltüntetett adatok nem egyeznek meg a beteg személyazonosságával.

Az életkorral kapcsolatos mellékhatások

Javasolt a génterápiát fiatalabb korban alkalmazni. A génterápiát megelőzően az autoimmunitás kockázata, ahogy a génterápiát követően a klinikai autoimmunitás nem teljes körű visszafejlődésének kockázata is, nagyobbban tűnt az 5 év feletti korcsoportban. Ezenkívül lehet, hogy az idősebb betegeket gondosan szűrni kell bizonyos állapotokra, amelyek fennállása a kondicionálás mellékhatásainak nagyobb kockázatát jelentheti.

Össejt-mobilizáció, rituximab és kondicionáló gyógyszerek

Az össejt-mobilizációval, a rituximabbal és a kondicionáló gyógyszerekkel kapcsolatos figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket figyelembe kell venni a gyártáshoz történő sejtgűjtés tervezése előtt.

Centrális vénás katéterrel (CVC) kapcsolatos szövődmények

A klinikai vizsgálatok során a CVC alkalmazásával kapcsolatban fertőzésekről és vérzésről számoltak be (lásd 4.8 pont). A betegeket gondosan meg kell figyelni a lehetséges fertőzések és a katéterrel kapcsolatos szövődmények észlelése érdekében.

Túlérzékenységi és infúziós reakciók

A Waskyra egyik segédanyagáról, a dimetil-szulfoxidról (DMSO) ismert, hogy súlyos túlérzékenységi reakciókat, ezen belül anafilaxiát okozhat. A betegeket az infúzió alatt és után gondos megfigyelés alatt kell tartani. A létfontosságú paramétereket (vérnyomás, szívfrekvencia és oxigénszaturáció) és bármilyen tünet jelentkezését az infúzió megkezdése előtt, majd az infúzió során körülbelül tízpercenként, végül az infúzió után 3 órán át óránként kell ellenőrizni.

Az infúzió előtt meg kell győződni arról, hogy a beadásra kerülő DMSO teljes térfogata a beteg becsült plazmatérfogatának kevesebb mint 1%-a. A Waskyra maximális beadandó térfogata tehát nem érheti el a beteg becsült plazmatérfogatának 20%-át (lásd 6.6 pont).

Tartós cytopenia és a megtapadás (*engraftment*) sikertelensége

A csökkent intenzitású kondicionálást és a Waskyra infúziót követően a betegeknél néhány hétig súlyos cytopenia figyelhető meg, beleértve a súlyos neutropeniát is, amely a meghatározás szerint 500/μl alatti abszolút neutrofilszámot (ANC) jelent. Az infúzió beadása után legalább 6 hétig vagy a vérképzőszervi funkció helyreállásáig gyakran kell ellenőrizni a betegek teljes vérképét, és a fertőzéseket a standard irányelvek és az orvos megítélése alapján kell kezelni. Szupportív transzfúzió – besugarazott vörösvértest- és vérlemezke-koncentrátum – az orvos megítélése és az intézményi gyakorlat szerint alkalmazható.

A megtapadás sikertelensége egy potenciálisan jelentős kockázat; meghatározása a következő: a Waskyra infúzió beadását követő 60 napon belül nem sikerül elérni az 500 sejt/μl értéket meghaladó abszolút neutrofilszámot (ANC), és nem igazolható a csontvelő helyreállása sem (vagyis a csontvelő hypocellularis). Tartós neutropenia esetén, vagy az orvos megítélése alapján ennél korábban is, G-CSF-kezelés indítható a csontvelő helyreállásának stimulálásához. Ha a megtapadás továbbra is sikertelen és a neutropenia is fennáll a granulocytakolónia-stimuláló faktor alkalmazása ellenére, a nem transzdukált, tartalék autológ össejtek beadása javasolt.

Fertőző ágens átvitele

Bár a Waskyra-t megvizsgálják a sterilitás és a mycoplasma jelenléte szempontjából, fennáll a fertőző kórokozók átvitelének kockázata. Ezért a Waskyra-t alkalmazó egészségügyi szakembereknek a kezelés után monitorozniuk kell a betegeket a fertőzésre utaló jelek és tünetek mielőbbi felismerése érdekében, amelyeket szükség esetén megfelelően kezelni kell.

Szerológiai vizsgálatok

Az összejt-mobilizáció előtt minden beteget tesztelni kell HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV és HCV vírusra, valamint mycoplasmára, hogy a kiindulási sejtanyag biztosan elfogadható legyen a Waskyra előállításához.

HIV-vizsgálatokra gyakorolt zavaró hatás

Mivel a Waskyra gyártásához használt lentivirális vektor és a HIV kevés, rövid szakaszokban megegyező genetikai információval rendelkezik, egyes HIV-nukleinsav-tesztek (NAT-ok) álpozitív eredményt adhatnak.

A Waskyra-val kezelt betegeknél ezért a lentivirális vektor provírus inszerciója miatt a polimeráz láncreakció (PCR) teszt valószínűleg pozitív eredményt ad a HIV-re, ami álpozitív HIV-tesztet eredményez. Ezért a Waskyra-kezelésen átesett betegeket PCR-alapú vizsgálat segítségével nem lehet HIV-fertőzésre vizsgálni.

Retrovírus elleni gyógyszerek alkalmazása

A betegek az összejt-mobilizációt megelőzően legalább egy hónapon, valamint a Waskyra infúzió beadását követően legalább 7 napon keresztül nem részesülhetnek retrovírus elleni gyógyszeres kezelésben (lásd 4.5 pont). Amennyiben a beteg HIV-/HTLV-vírus-expozíciót követően retrovírus elleni kezelést igényel, a Waskyra-kezelést el kell halasztani egészen a fertőzést követő 6 hónap múlva elvégzett western blot és vírusterhelés-vizsgálat elvégzéséig.

Az inszerció onkogenezis kockázata

A Waskyra-kezelést követően elméletileg fennáll a leukaemia vagy a lymphoma kialakulásának kockázata. Rosszindulatú folyamat gyanúja vagy igazolása esetén fel kell venni a kapcsolatot a forgalombahozatali engedély jogosultjával a vektor integrálódási helyének elemzéséhez (ISA) szükséges mintavétellel és a klonális proliferáció vizsgálatával kapcsolatos részletes útmutatásért (lásd a malignitásra vonatkozó ellenőrző listát és a forgalombahozatali engedély jogosultjának elérhetőségeit az oktatási / biztonságossági tájékoztató anyagokban).

Vér-, szerv-, szövet- és sejtadományozás

A Waskyra-val kezelt betegek soha többé nem adhatnak plazmát, vért, szerveket, szöveteket és sejteket transzplantáció céljából. Ez az információ a betegkártyán is szerepel, amelyet a kezelést követően át kell adni a betegnek.

A Waskyra alkalmazása után

Az infúzió beadását követően a HSCP-transzplantáció utáni betegellátásra vonatkozó standard eljárásokat kell követni.

A citomegalovírusra (CMV), Epstein–Barr-vírusra (EBV), herpes simplex vírus-6-ra (HSV6) és adenovírusra vonatkozó vírusterhelést a perifériás vérrel végzett polimeráz láncreakcióval (PCR) hetente határozzák meg a +90. napig. Amennyiben ismételt negatív eredmény születik, a vizsgálati időköz a +90. nap után meghosszabbítható. Ha a vizsgált személy CMV-pozitív, a helyi standard gyakorlat szerint ganciklovirrel, valganciklovirrel vagy foszkarnettel végzett preemtív terápiát kell alkalmazni.

Preemtív rituximab-terápiát akkor kell alkalmazni, a helyi gyakorlatnak megfelelően, ha a vizsgált személy EBV-pozitív a génterápia előtt vagy után, és az EBV-vírusterhelés ismételt emelkedett.

Az immunglobulin G szérumszintjét 5 g/l felett kell tartani a betegséggel összefüggő immunhiányból, a rituximab-alkalmazásból és a kondicionálásból eredő, súlyos hypogammaglobinaemiával összefüggő potenciális fertőzések megelőzése érdekében.

Minden, a Waskyra infúzió beadását követően szükséges vérkészítmény besugarazott vérkészítmény kell legyen.

Hosszú távú utánkövetés

A Waskyra-t kapó betegeket várhatóan egy engedélyezés utáni vizsgálatba vonják be, és az infúzió után legfeljebb 15 évig kell aktívan követni őket. A kezelőorvosoknak a jóváhagyott, engedélyezés utáni biztonságossági vizsgálatnak megfelelően évente klinikai értékelést (beleértve a vérkép, a biokémiai paraméterek és a rosszindulatú folyamatok felügyeletét) kell végezniük.

Oktatási / biztonságossági tájékoztató anyagok

Az oktatási/biztonságossági tájékoztató anyagok biztosítva lesznek a WAS-ban szenvedő betegek Waskyra-kezelésében részt vevő egészségügyi szakemberek, valamint a betegek és/vagy szüleik/gondozók számára azért, hogy megkönnyítsék az egészségügyi szakemberek, a betegek, a szülők/gondozók tájékozott döntéshozatalát a Waskyra ismert előnyei és kockázatai alapján, és hogy minimálisak legyenek a betegek kockázatai.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer 3,5 mg nátriumot tartalmaz milliliterenként.

Felnőtteknél ez dózisonként 35–560 mg nátrium között változhat, a gyógyszer mennyiségétől függően. Ez megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 2–28%-ának felnőtteknél.

A gyermek és serdülő populációban a gyógyszer elméleti nátriumtartalma a WHO által a gyermekek számára ajánlott maximális napi nátriumbevitel 2,3–56%-a között változhat, azonban ez a százalékos arány a gyermek testtömegétől, életkorától és a gyógyszer mennyiségétől függően változhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az összejt-mobilizáció és a myeloablatív kondicionáló gyógyszerek esetében a gyógyszerkölsönhatásokat mérlegelni kell.

A betegek az összejt-mobilizálás előtt legalább egy hónapon, valamint a Waskyra infúzió beadását követően legalább 7 napon keresztül nem kaphatnak retrovírus elleni gyógyszereket (lásd 4.4 pont).

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák

A Waskyra-kezelés alatt vagy azt követően történő, élő vírust tartalmazó vakcinákkal végzett immunizáció biztonságosságát nem vizsgálták. Az élő vírust tartalmazó vakcinával történő oltás nem ajánlott a – Waskyra-kezelésre való előkészítést szolgáló – kondicionáló gyógyszer beadása előtti legalább 6 hetes időszakban és az immunrendszer Waskyra-kezelés utáni helyreállásáig.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Waskyra terhes nőknél történő alkalmazásáról nem állnak rendelkezésre klinikai adatok. Az etuvetidígen autotemcel esetében nem történtek állatokkal végzett reprodukciós és fejlődési toxicitási vizsgálatok.

Minden összejt-mobilizációs ciklus megkezdése előtt ellenőrizni kell, hogy a szérummal végzett terhességi teszt negatív-e, és ezt a myeloablatív kondicionálás előtt újra meg kell erősíteni.

A fogamzóképes nőknek és nemzőképes férfiaknak hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk az összejt-mobilizáció kezdetétől a myeloablatív kondicionálás alkalmazása után még legalább 6 hónapig. Kérjük, olvassa el az összejt-mobilizációhoz, az előkezeléshez és a myeloablatív kondicionáláshoz alkalmazott gyógyszerek alkalmazási előírását is.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a Waskyra kiválasztódik-e a humán anyatejbe, vagy átjut-e a szoptatott gyermek szervezetébe. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A kondicionálás és a Waskyra alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni a kondicionálással járó lehetséges kockázatok miatt.

A Waskyra-kezelés utáni szoptatásra vonatkozó döntést meg kell beszélni a kezelőorvossal, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek szempontjából, illetve a Waskyra alkalmazása vagy az alapbetegség miatt esetlegesen jelentkező nemkívánatos eseményeket.

Termékenység

A Waskyra humán termékenységre gyakorolt hatásáról nincsenek adatok. Állatokkal végzett vizsgálatokban nem értékelték a hímek és nőtények termékenységére gyakorolt hatásokat. Myeloablatív kondicionálás esetén rendelkezésre állnak adatok a meddőség kockázatáról. Ezért ajánlott mérlegelni a termékenység megőrzésének lehetőségeit, például a sperma vagy a petesejtek krioprezervációját a kezelés előtt, ha lehetséges.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Waskyra nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Figyelembe kell venni azonban az összejt-mobilizációs szerek és a myeloablatív kondicionáló szerek hatását a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Waskyra-kezelést orvosi beavatkozások előzik meg, nevezetesen a vérképző őssejtek gyűjtése a perifériás vérből plerixafor és G-CSF általi mobilizálás, majd aferézis segítségével; rituximabbal végzett előkezelés (anti-CD20 monoklonális antitest) és csökkentett intenzitású kondicionálás – ezek mindegyike magában hordoz bizonyos kockázatokat. A Waskyra-val végzett kezelés biztonságosságának értékelése során a génterápiával kapcsolatos kockázatok mellett figyelembe kell

venni a perifériás vérbe történő összejt-mobilizálásához, az előkezeléshez, illetve a csökkentett intenzitású kondicionáláshoz alkalmazott készítmények biztonságossági profilját és a kísérőiratokban foglalt információkat is.

A mellékhatásokat az előkezelésnek (beleértve az összejt-mobilizációt/leukaferézist), a kondicionálási protokollnak és a beadási hely körülményeinek tulajdonították (nagyon gyakran jelentettek eszközzel kapcsolatos fertőzést és vérzést a katéter helyén).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Waskyra biztonságosságát 28, WAS-ban szenvedő betegnél értékelték. Az utánkövetés medián időtartama 5,67 év volt (tartomány: 0,37–13,26 év).

A kis betegpopulációra tekintettel az alábbi táblázatban szereplő mellékhatások nem nyújtanak teljes körű betekintést ezen események jellegébe és gyakoriságába.

A mellékhatások felsorolása a MedDRA szervrendszeren és a gyakoriságon alapul. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$) és gyakori ($\geq 1/100$ és $< 1/10$).

1. táblázat: Az összejt-mobilizációnak/aferézisnek és az előkezelésnek tulajdonított mellékhatások (G-CSF ± plerixafor, rituximab)

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		Aspergillus-fertőzés Influenza Húgyúti fertőzések Pseudomonas okozta szepszis Aspirációs tüdőgyulladás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Anaemia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Gyógyszer-túlérzékenység
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Stomatitis	Hasi fájdalom Véres hasmenés Vérzés az emésztőrendszer felső szakaszán Ajakduzzanat
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Erythema
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Láz

2. táblázat: A csökkentett intenzitású kondicionálási protokollnak tulajdonított mellékhatások (buszulfán és fludarabin)

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Neutropenia Thromboticus microangiopathia
Érbetegségek és tünetek		Sokk
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Stomatitis	Hányás Aphthosus fekély
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Venoocclusiv májbetegség

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Urticaria
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Nyálkahártya-gyulladás
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Emelkedett májenzimszint
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Transzfúziós reakció

A nagyon gyakran jelentett, alkalmazás helyén fellépő reakciók a következők voltak: eszközzel kapcsolatos fertőzések és vérzés a katéter helyén.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A Waskyra túlادagolására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálatokból származó adatok.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: még nincs meghatározva, ATC-kód: még nincs meghatározva

Hatásmechanizmus

Az etuvtedigén autotemcel egy *ex vivo* genetikailag módosított autológ CD34+ haematopoeticus őssejtekből és progenitor sejtekből álló génterápia (GT). Az autológ CD34+ haematopoeticus őssejteket és progenitor sejteket (HSPC-ket) a beteg őssejt-mobilizáció utáni perifériás véréből dúsítják, és lentivirális vektorral (LVV) transzdukálják, amely a humán Wiskott–Aldrich-szindróma (WAS) gén komplementer dezoxiribonukleinsavának (cDNS) egy vagy több kópiáját illeszti be a sejt genomjába, így a genetikailag módosított sejtek képessé válnak a funkcionáló WAS-fehérje expressziójára. A beadást követően a genetikailag módosított sejtek megtapadnak, és belőlük kialakul a haematopoeticus kompartment repopulációja. Ezek a genetikailag módosított és a kijavított WAS-fehérjét (WASP) tartalmazó sejtek differenciálódnak, és biológiailag aktív lymphoid és myeloid progenitor sejteket hoznak létre, amelyek utódai expresszálják a WAS-fehérjét.

Klinikai hatásosság

A Waskyra hatásosságát egy klinikai fejlesztési programban értékelték, amely összesen 27 vizsgálati alany adatait tartalmazza: egy klinikai vizsgálatban friss készítménnyel (n = 8), egy klinikai vizsgálatban krioprezervált készítménnyel (n = 10) kezelték a betegeket, valamint egy kiterjesztett hozzáférési program (*Expanded Access Program*, EAP) – engedélyezés előtti gyógyszeralkalmazási program (*compassionate use program*, CUP) és kórházi kivétel (*Hospital Exemption*, HE) együtt – keretében friss készítményt alkalmaztak (HE, n = 3; és CUP, n = 6).

OTL-103-4 vizsgálat

A hatásosság fő bizonyítéka ebből a klinikai vizsgálatból származik, amelyben 10 beteget kezeltek etuvetidigén autotemccel. Mind a 10 résztvevőnél legalább 2 éves utánkövetést végeztek, nyolc résztvevő pedig 3 éves utánkövetést teljesített. Hat résztvevőnél történt meg az 5 éves utánkövető vizsgálat.

A betegek akkor voltak alkalmasak a részvételre, ha WAS-t diagnosztizáltak náluk, amelyet genetikai mutáció és az alábbi kritériumok legalább egyikének megléte alapján határoztak meg: a) súlyos WAS gén mutációja, b) a Wiskott–Aldrich-szindróma fehérje (WASP) expressziójának hiánya, c) súlyos klinikai pontszám (Zhu-féle klinikai pontszám ≥ 3) és nem állt rendelkezésre humán leukocita antigén-identikus rokon donor a vérképzősejt-transzplantációhoz (HSCT).

A WAS génmutációt valamennyi résztvevőnél súlyosként osztályozták, egy kivételével, akinél a mutáció súlyossága nem volt ismert. Minden résztvevő kórtörténetében szerepeltek az alábbiak: vérzéses esemény, visszatérő fertőzés és bőrproblémák.

A vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknél az alábbiak voltak megállapíthatók: végaszervi működési zavar, kezelésre nem reagáló, súlyos aktív fertőzés, illetve más súlyos betegség vagy klinikai állapot, rosszindulatú daganat (kivéve a lokális bőrrákot) vagy a dokumentált kórelőzményben szereplő örökletes daganat szindróma, myelodysplasia, a myelodysplasiás szindrómára és az akut myeloid leukaemiára jellemző citogenetikai elváltozások, illetve más súlyos vérképzőszervi betegség.

A vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akik korábban allogén HSCT-n estek át, és a donortól származó reziduális sejtek jelenléte vagy a korábbi GT igazolható volt, valamint a dokumentáltan humán immundeficiencia-vírussal (HIV) fertőzött (HIV-RNS-pozitív és/vagy anti-p24-antitest-pozitív) betegeket.

Eredmények

Elsődleges végpont

A két elsődleges végpont a súlyos fertőzések évesített aránya volt a GT-t követő 6-18. hónapban a GT előtti 1 évben fennálló állapothoz képest, valamint a közepesen súlyos és súlyos vérzéses epizódok évesített aránya a GT-t követő 1. évben a GT előtti 1 évben fennálló állapothoz képest. Az események arányát a megfigyelt személy évekre jutó események számaként becsülték.

Súlyos fertőzések: A súlyos fertőzések évesített aránya a Waskyra infúziót megelőző 12 hónapban észlelt, egy megfigyelt személyévre (*person-year of observation*, PYO) jutó 2,40-ről 0,20/PYO értékre csökkent a Waskyra beadása utáni 6–18 hónapban. Valamennyi súlyos fertőzés a nemkívánatos események közös terminológiai kritériumai (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) szerinti 3. fokozatú volt.

Közepesen súlyos és súlyos vérzéses epizódok: A közepesen súlyos és súlyos vérzéses események együttes évesített aránya a Waskyra infúzió beadása előtti 12 hónapban észlelt, 0,90 esemény/PYO értékről 0,30 esemény/PYO értékre csökkent a Waskyra beadását követő első 12 hónapban. Egy betegnél egy súlyos vérzéses eseményt (vérzéses hasmenés) jelentettek a >3 éves időszakban.

Fő másodlagos hatásossági végpontok

Teljes túlélés: Mind a 10 résztvevő életben volt, az utánkövetés medián időtartama 5,02 év volt (tartomány: 2,32–5,43 év).

A súlyos fertőzések, valamint a közepesen súlyos és súlyos vérzéses epizódok évesített aránya a kezelést követő 2. és 3. évben

A súlyos fertőzések évesített aránya az infúzió beadása előtti 12 hónapban megfigyelt, személyévenkénti (PYO) 2,40-ről 0,10/PYO értékre csökkent a Waskyra alkalmazása utáni 1-2 évben, a Waskyra alkalmazása utáni 2-3 évben pedig 0-ra.

A közepesen súlyos és súlyos vérzések együttes évesített aránya az infúziót megelőző 12 hónapban megfigyelt 0,90 esemény/PYO értékről 0,20 esemény/PYO értékre csökkent a Waskyra alkalmazása utáni 1-2 évben, a Waskyra alkalmazása utáni 2-3 évben pedig 0 esemény/PYO értékre.

Az összes kezelt beteg integrált elemzése

A két klinikai vizsgálat (TIGET-WAS és OTL-103-4), valamint az EAP keretében kezelt betegek adatainak integrált elemzésére került sor a Waskyra általános klinikai hatásosságának értékelése érdekében. Ebben az elemzésben a populáció magában foglalja mind a 27 bevont és Waskyra-val kezelt résztvevőt.

Betegjellemzők

Az integrált elemzés teljes populációjában a vizsgálati alanyok életkora a GT időpontjában 1,0 év és 35,1 év közötti volt. Tizennyolc résztvevő 5 évesnél fiatalabb volt, kilenc pedig betöltötte az 5 éves kort, köztük kettő felnőtt, és mindkettejüket az EAP-be vonták be. Vizsgálatok szerint bontva az életkor 1,1–12,4 év volt a Tiget-WAS vizsgálatban, 1–9 év az OTL-103-4 vizsgálatban és 1,4–35,1 év az EAP-ben.

A WAS génmutációt 22 résztvevőnél súlyosnak, a másik öt résztvevőnél pedig ismeretlen súlyosságúnak minősítették. Huszonhat résztvevő rendelkezett a WAS súlyos klinikai jellemzőivel, a kiinduláskor $\geq 3,0$ Zhu-pontszámmal; egy, enyhébb klinikai jellemzőkkel rendelkező résztvevőt (Zhu-pontszám: 2,0) pedig súlyos WAS- mutációval rendelkező résztvevőként azonosítottak.

A Waskyra alkalmazása

Az alkalmazott dózis tartománya $7,0\text{--}31,0 \times 10^6$ CD34+ sejt volt testtömegkilogrammonként. A medián dózis a TIGET-WAS vizsgálatban alacsonyabb volt, mint az OTL-103-4 vizsgálatban és az EAP-ben. A TIGET-WAS vizsgálat 5 résztvevőjénél a GT gyógyszer kiindulási sejtanyagát a csontvelőből nyerték. A TIGET-WAS vizsgálat fennmaradó betegeinél, valamint az OTL-103-4 vizsgálatban és az EAP-ben a CD34+ sejtek forrása az őssejt-mobilizáció utáni perifériás vér volt, amely több sejtet eredményezett.

Eredmények

Elsődleges végpontok

Az integrált elemzés elsődleges végpontjai a teljes túlélés és a súlyos fertőzések aránya, valamint a közepesen súlyos és súlyos vérzéses események aránya voltak.

Teljes túlélés: Összességében az utánkövetés időtartama mind a 26 túlélő résztvevőnél 2,31 és 13,26 év között mozog. Összesen 96%-os túlélési arány (95%-os CI: 82–99%) volt megfigyelhető a Waskyra-val végzett kezelést követően. Egy Waskyra-val össze nem függő, fatális súlyos nemkívánatos esemény következtében egy felnőtt résztvevő hunyt el, aki az EAP-ben kapott kezelést.

Súlyos fertőzések: A súlyos fertőzések évesített aránya a Waskyra infúziót megelőző 12 hónapban megfigyelt, személyévenkénti (PYO) 2,00 eseményről 0,12-ra csökkent a Waskyra alkalmazása utáni 2-3 évben.

Közepesen súlyos és súlyos vérzéses események: A közepesen súlyos és súlyos vérzéses események együttes évesített aránya a GT-t megelőző 12 hónapban megfigyelt, személyévenkénti (PYO) 2,00 eseményről 0,16 esemény/PYO értékre csökkent a Waskyra alkalmazása utáni 2-3 évben.

3. táblázat: Integrált elemzés: A súlyos fertőzések évesített aránya és a közepesen súlyos / súlyos vérzéses események aránya

Súlyos fertőzések	A kezelés előtt (N = 27)	6–18 hónap (N = 26)	1–2 év (N = 26)	2–3 év (N = 26)
Megfigyelt személyévek	26,99	26,08	25,98	24,97
Súlyos fertőzés által érintett résztvevők száma (%)	19 (70,4)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)
Súlyos fertőzések száma (arány)	54 (2,001)	4 (0,154)	4 (0,154)	3 (0,120)
Az arány 95%-os konfidencia-intervalluma	1,5033–2,6110	0,0418–0,3931	0,0419–0,3942	0,0248–0,3511

Közepesen súlyos és súlyos vérzéses események	A kezelés előtt (N = 27)	0–12 hónap (N = 27)	1–2 év (N = 26)	2–3 év (N = 26)
Megfigyelt személyévek	26,99	26,35	25,98	24,97
Vérzéses eseményt tapasztaló résztvevők száma (%)	19 (70,4)	10 (37,0)	3 (11,5)	2 (7,7)
Vérzéses események száma (arány)	54 (2,001)	21 (0,797)	4 (0,154)	4 (0,160)
Az arány 95%-os konfidencia-intervalluma	1,5033–2,6110	0,4933–1,2182	0,0419–0,3942	0,0436–0,4102

Másodlagos végpontok

A kijavított gént tartalmazó sejtek tartós és stabil megtapadását figyelték meg a Waskyra egyszeri alkalmazása utáni 1. hónaptól és a kezelés utáni utánkövetés teljes ideje alatt minden értékelt résztvevőnél (n = 26); a génterápia után 2 és 9 év közötti volt az utánkövetés időtartama. Minden résztvevőnél észlelték a vérlemezkékben és a lymphocytákban a WASP expresszió jelentős növekedését, valamint a vérlemezkeszám növekedését és a T-sejtek működőképességének javulását.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Waskyra olyan génterápiás gyógyszer, amely *ex vivo* genetikailag módosított autológ sejteket tartalmaz. A Waskyra jellege miatt a farmakokinetikára, a felszívódásra, az eloszlásra, az anyagcserére és az eliminációra vonatkozó, hagyományos vizsgálatok nem alkalmazhatók.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A Waskyra jellege miatt a szokásos toxikológiai vizsgálat nem alkalmazható, és nem végeztek hagyományos mutagenitási, karcinogenitási, valamint a reprodukcióra és a fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokat.

A Waskyra farmakológiai, toxikológiai és genotoxicitási tulajdonságait *in vitro* és *in vivo* értékelték. A WAS lentivirális vektor (LVV) kialakítása miatt és más, a WAS fehérjével kölcsönhatásba lépő fehérjék egyidejű expressziójára is számítva, a WAS fehérje nem mutat túlzott expressziót, még magas vektor kópiaszám (*vector copy number*, VCN) esetén sem. Ezért nem észleltek fehérje-overexpresszió miatti toxicitást.

In vivo toxicitási vizsgálatokat végeztek két különböző *WAS knock-out* egérmodellben, amelyekben WAS LVV-vel transzdukált Lin-sejtek transzplantációja történt. Ezek a vizsgálatok a lymphoid szövetek normál megtapadását, differenciálódását és terjedését igazolták nemkívánatos klinikai jelek, mortalitás és a WAS LVV integrációjával kapcsolatos patológiás változások nélkül. Egyik modellben sem fordult elő toxicitás vagy fokozott daganatképződés.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

dimetil-szulfoxid
nátrium-klorid
humán albumin oldat

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

6 hónap.

Kiolvasztás után: legfeljebb 2 óra szobahőmérsékleten (20 °C –25 °C) tárolva. A 2×10^6 sejt/ml koncentrációjú készítmény esetében a maximális felhasználhatósági időtartam szobahőmérsékleten 45 perc.

6.4 Különleges tárolási előírások

Annak biztosítása érdekében, hogy az életképes sejtek rendelkezésre álljanak a beteg számára, a Waskyra infúziós zsáko(ka)t folyékony nitrogén gőzfázisában (–130 °C alatti hőmérsékleten) kell tárolni, és fagyasztott állapotban kell tartani, amíg a beteg készen nem áll a kezelésre.

Az infúziós zsáko(ka)t a fémkazettá(k)ban kell tartani. A csomagolás külső zsákját kiolvasztás előtt ne bontsa fel. A kiolvasztott gyógyszer nem fagyasztható újra.

A gyógyszer kiolvasztás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

50 ml-es etilén-vinil-acetát (EVA) infúziós zsák(ok) két tücsatlakozóval ellátva, egy külső EVA zsákba csomagolva és fémkazettába helyezve.

A Waskyra szállítása a gyártás helyéről az ellátóhely tároló kriotartályban történik, amely egyetlen betegnek szánt több fémkazettát is tartalmazhat.

Mindegyik fémkazetta egy Waskyra infúziós zsákot tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Óvintézkedések a gyógyszer előkészítése vagy alkalmazása előtt

A Waskyra-t az intézményen belül lezárt, törésbiztos és szivárgásmentes tartályban kell szállítani.

- Ez a gyógyszer genetikailag módosított humán vérsejteket tartalmaz. A fertőző betegségek potenciális átvitelének elkerülése érdekében az egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyű, védőruházat és szemvédő eszköz viselése) a Waskyra-val történő munkavégzés közben.
- A Waskyra-t folyamatosan –130 °C alatti hőmérsékleten kell tartani a zsák tartalmának beadás céljából történő kiolvasztásáig.

Az alkalmazandó dózis meghatározása

- Körültekintően át kell gondolni az infúzió térfogatát a beteg életkora és testtömege figyelembevételével. Ha a Waskyra alkalmazandó adagja egynél több zsák beadását jelenti, az infúzió előtt meg kell bizonyosodni arról, hogy a készítmény infúzióban beadandó térfogatában a DMSO-mennyiség nem haladja meg az ajánlott határértéket, azaz a beadásra kerülő DMSO teljes térfogata a beteg becsült plazmatérfogatának 1%-a alatt van. A Waskyra maximális beadandó térfogata tehát nem érheti el a beteg becsült plazmatérfogatának 20%-át (lásd 4.4 pont).

Az infúzió előkészítése

- Egy beteghez több infúziós zsák is tartozhat. Minden infúziós zsák egy külső zsákba van csomagolva, és egy fémkazettában található.
- A külső zsákba csomagolt infúziós zsáko(k)at a fémkazettá(k)ban kell tárolni, folyékony nitrogén gőzfázisában, $-130\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatti hőmérsékleten a kiolvasztásig és az infúzió beadásáig.
- Ellenőrizzen minden egyes infúziós zsákot, és győződjön meg róla, hogy az egyes infúziós zsákok lejáratí ideje még nem múlt el.

Ellenőrzés a kiolvasztás előtt

- Ne vegye ki a fémkazettát a kriotartályból, és ne olvassza ki a Waskyra-t, amíg a beteg készen nem áll az infúzióra. A Waskyra-t tartalmazó infúziós zsák(ok) kiolvasztását és az infúzió beadását időben össze kell hangolni. Az infúzió előre meghatározott beadási idejéhez igazítsa a kiolvasztás kezdetét úgy, hogy amikor a beteg készen áll az infúzió beadására, akkorra infundálásra készen álljon a készítmény is.
- Nyissa ki a fémkazettát, és kiolvasztás előtt ellenőrizze a csomagolás külső zsákját és az infúziós zsákot, hogy nincs-e rajtuk sérülés. Ha egy infúziós zsák megsérül, kövesse a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket, és azonnal forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjához.
- A Waskyra kiolvasztása előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg személyazonossága megegyezik a csomagoláson található címkéken és a gyártási tétel adatlapon (*Lot Information Sheet*, LIS) szereplő egyedi betegazonosító adatokkal. A Waskyra kizárólag autológ alkalmazásra szolgál. Ne olvassza ki és ne alkalmazza a Waskyra-t, ha az infúziós zsákon található betegspecifikus címkén szereplő adatok nem ahhoz a beteghez tartoznak, akinek az infúziót szánják. A beadandó infúziós zsákok teljes számát a gyártási tétel adatlapon (LIS) szereplő egyedi betegazonosító adatok alapján is le kell ellenőrizni.

Kiolvasztás

- Miután óvatosan kivette az infúziós zsákot a fémkazettából, olvassza ki azt – továbbra is a csomagolás lezárt külső zsákjában tartva – egy szabályozható melegítő készülékben $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on addig, amíg már nem látható jég az infúziós zsákban.
- A kiolvasztás befejezését követően a zsákot azonnal ki kell venni melegítő készülékből. A készítmény életképességének fenntartása érdekében javasolt a Waskyra azonnali alkalmazása, amint a kiolvasztás befejeződött. A beadást a kiolvasztást követő 2 órán belül be kell fejezni.
- A csomagolás külső zsákját óvatosan kell felnyitni, majd ki kell venni belőle az infúziós zsákot, amelyet az infúzió beadásáig szobahőmérsékleten ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) kell tárolni. Finoman nyomkodja át az infúziós zsákot a sejtek reszuszpendálásához. Vizsgálja meg az infúziós zsák tartalmát, hogy nem maradt-e benne szemmel látható sejtaggregátum. A sejtes anyag kisebb csomóinak óvatos kézi keverés hatására fel kell oldódniuk. Ne rázza fel a zsákot!
- Az infúziós zsákot az infúzió beadása előtt nem szabad megmosni, forgatni, nem szabad abból mintát venni, illetve nem szabad annak tartalmát új közegben reszuszpendálni.
- A Waskyra nem vethető alá besugárzásnak, mivel a sugárzás a készítmény inaktivációját okozhatja.
- Ha a beteg kezeléséhez szükséges dózishoz több infúziós zsákot biztosítottak, a következő zsákot csak akkor szabad kiolvasztani, ha az előző zsák teljes tartalma már beadásra került.

Alkalmazás

- A Waskyra-t centrális vénás katéteren keresztül, intravénás infúzióban kell beadni a sejtterápiás készítményekre vonatkozó, az ellátóhelyen alkalmazott standard eljárások szerint.
- A beadáshoz ajánlott szerelék egy 200 µm-es szűrővel ellátott vértranszfúziós szerelék.
- A készítmény életképességének maximális megőrzése érdekében minden infúziós zsák tartalmát gravitációs módszerrel, a kiolvasztást követő 2 órán belül teljesen be kell adni, beleértve az infúzió közbeni esetleges szüneteket is.
- A maximális infúziós sebesség 5 ml/ttkg/óra, és az egyes zsákok tartalmát körülbelül 30 perc alatt kell beadni.
- Ha egynél több zsák Waskyra szükséges, a gyógyszerből egyszerre csak egy zsákot kell kiolvasztani.
- Azokat a betegeket, akik korábban még nem kaptak DMSO-t, szoros megfigyelés alatt kell tartani. Az infúzió beadását követően a létfontosságú paramétereket (vérnyomás, szívfrekvencia és oxigénszaturáció), valamint az esetleges tünetek megjelenését 3 órán át figyelni kell.
- Az infúzió beadásának végén öblítse át a zsákot és a hozzá csatlakoztatott szereléket 9 mg/ml-es (0,9%-os), nátrium-klorid oldatos injekcióval a maradék Waskyra bemosásához, így biztosítva, hogy a lehető legtöbb sejtet adja be a betegnek. Az infúzió térfogatát a beteg életkora és testtömege alapján gondosan meg kell fontolni.

A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

- A fel nem használt gyógyszert és a Waskyra-val érintkezésbe került anyagokat (szilárd és folyékony hulladék) potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és megsemmisíteni, a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően.

Véletlen expozíció

- Véletlen expozíció esetén a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket kell követni. A Waskyra-val esetlegesen érintkezésbe került munkafelületeket és anyagokat megfelelő fertőtlenítőszerrel dekontaminálni kell.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Róma
Olaszország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1996/001

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (*Periodic safety update report*, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Waskyra egyes tagállamokban való forgalomba hozatala előtt a forgalombahozatali engedély jogosultja megállapodik a nemzeti illetékes hatósággal a szülőknek/gonozóknak és egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató anyagok tartalmáról és formájáról, a korlátozott érvényű gyógyszerrendelés részleteiről, a szabályozott hozzáféréssel / a készítménnyel kapcsolatos beleegyező nyilatkozatról, a megállapodásba beleértve a kommunikációs közeget, a terjesztési módokat és a program bármely egyéb szempontját.

Az egészségügyi szakembereknek szóló oktatási / biztonságossági tájékoztató anyagoknak az egészségügyi szakemberek számára ki kell emelniük a Waskyra fontos kockázatait, iránymutatást adva a kockázatok minimalizálásának módjáról, beleértve a leukaemia/lymphoma vagy szolid szerv-malignitások lehetséges kockázatát, a kezelt betegek monitorozásának szükségességét az onkogén transzformáció, a leukaemia vagy lymphoma, vagy a szolid szerv-malignitás jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében, valamint a megtapadás sikertelenségének potenciális kockázatait, és tudatosítaniuk kell bennük a monitorozás és a hosszú távú utámkövetés fontosságát.

A szülőket/gonozókat illetően az oktatóanyag ismerteti, hogy mellékhatások, illetve bármilyen tünet vagy aggály esetén milyen intézkedéseket kell tenni, mikor és hogyan kell felvenni a kapcsolatot a kezelő szakorvossal, és hogyan kell bejelenteni a gyógyszer mellékhatásokat; valamint ismerteti a rendszeres és hosszú távú ellenőrzés fontosságát.

A forgalombahozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden tagállamban, ahol a Waskyra forgalomba kerül, legyen olyan rendszer, amely a rutin kockázatsökkentő intézkedéseknél magasabb szinten szabályozza a készítmény terjesztését.

Az alábbi követelményeknek kell megfelelni, mielőtt a készítmény felírható, előállítható és felhasználható:

- A Waskyra kizárólag a forgalombahozatali engedély jogosultja által minősített ellátóhelyeken lesz elérhető, így biztosítva a betegek sejtjeinek és az előállított készítménynek a nyomonkövethetőségét a kezelést végző kórház és a gyártás helye között.
- A Waskyra-t egy transzplantációra szakosodott centrumban alkalmazzák majd, és ezt olyan orvosok végzik, akik jártasak a Wiskott–Aldrich-szindrómás betegek kezelésében és gonozásában, valamint az autológ CD34+ *ex vivo* génterápiás készítmények alkalmazásában.
- A kezelés megkezdése előtt alá kell írni a készítményre vonatkozó, kitöltött beleegyező nyilatkozatot.
- Az ellátóhelyek kiválasztása a nemzeti egészségügyi hatóságokkal együttműködésben történik, amennyiben megfelelő.
- Az egészségügyi szakemberek az ellátóhely minősítési eljárásának részeként képzést kapnak az orvosoknak szóló oktató- / biztonságossági tájékoztató anyagokról.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Beavatkozással járó, forgalomba hozatali engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat (<i>post-authorisation safety study</i>, PASS): A Waskyra hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának további jellemzése érdekében a Wiskott–Aldrich-szindrómában (WAS) szenvedő, 6 hónapos és idősebb, a WAS gén mutációjával rendelkező betegeknél, akik számára megfelelő a vérképzősejt-transzplantáció, és nem áll rendelkezésre megfelelő humán leukocyta antigén-identikus vérképzősejt-donor, a forgalombahozatali engedély jogosultjának beavatkozással járó, forgalomba hozatali engedélyezés utáni vizsgálatot kell végeznie az egyeztetett vizsgálati terv szerint, és annak eredményeit be kell nyújtania.	Végleges klinikai vizsgálati jelentés: 2046. december 31.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

FÉMKAZETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Waskyra 2–10 ×10⁶ sejt/ml diszperziós infúzió
etuvetidigén autotemcel (CD34+ sejtek)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Ez a gyógyszer humán vérsejteket tartalmaz.

Minden egyes betegspecifikus infúziós zsák etuvetidigén autotemcelt tartalmaz genetikailag módosított autológ CD34+ sejtekkel dúsított sejtpopulációban kifejezett, a gyártási tételtől függő koncentrációban. A sejtpopuláció a humán Wiskott–Aldrich-szindróma (WAS) gént kódoló lentivirális vektor segítségével *ex vivo* transzdukált haematopoeticus őssejteket és progenitor sejteket (HSPC) tartalmaz.

Egy 10-20 ml töltetértfogató infúziós zsák 2–10 ×10⁶ sejt/ml mennyiséget tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Dimetil-szulfoxidot, humán albumin oldatot és nátrium-kloridot is tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós infúzió

Egy db 10-20 ml töltetértfogató infúziós zsák

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felhasználhatósági időtartam kiolvasztás után: 2 óra szobahőmérsékleten (20 °C – 25 °C) tárolva.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Mélyhűtve (–130 °C alatt) tárolandó és szállítandó. Tartsa az infúziós zsákot a fémkazettában, amíg készen nem áll a kiolvasztásra és az alkalmazásra. A csomagolás külső zsákját a kiolvasztás befejezéséig ne bontsa fel. Kiolvasztást követően ne fagyassza újra.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK MEGSEMMISÍTÉSÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A fel nem használt gyógyszer, illetve a hulladékanyag megsemmisítését a humán eredetű anyagokból származó hulladékok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Róma,
Olaszország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1996/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

DIN:
COI azonosítószám:
SEC:
Lot:
Zsák azonosítószáma:

Az infúziós zsákok számára és a zsákonkénti CD34+ sejttartalomra vonatkozóan lásd a beteghez tartozó gyártási tétel adatlapot.

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ ZSÁK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Waskyra $2-10 \times 10^6$ sejt/ml diszperziós infúzió
etuvetidigén autotemcel (CD34+ sejtek)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Ez a gyógyszer humán vérsejteket tartalmaz.

Minden egyes betegspecifikus infúziós zsák etuvetidigén autotemcelt tartalmaz genetikailag módosított autológ CD34+ sejtekkel dúsított sejtpopulációban kifejezett, a gyártási tételtől függő koncentrációban. A sejtpopuláció a humán Wiskott–Aldrich-szindróma (WAS) gént kódoló lentivirális vektor segítségével *ex vivo* transzdukált haematopoeticus őssejteket és progenitor sejteket (HSPC) tartalmaz.

Egy 10-20 ml töltetértfogató infúziós zsák $2-10 \times 10^6$ sejt/ml mennyiséget tartalmaz

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Dimetil-szulfoxidot, humán albumin oldatot és nátrium-kloridot is tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós infúzió

Egy db 10-20 ml töltetértfogató infúziós zsák

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

Felhasználhatósági időtartam kiolvasztás után: 2 óra szobahőmérsékleten (20 °C – 25 °C) tárolva.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Mélyhűtve (–130°C alatt) tárolandó és szállítandó. Tartsa az infúziós zsákot a fémkazettában, amíg készen nem áll a kiolvasztásra és az alkalmazásra. A csomagolás külső zsákját a kiolvasztás befejezéséig ne bontsa fel. Kiolvasztást követően ne fagyassza újra.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK MEGSEMMISÍTÉSÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer humán vérsejteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszer, illetve a hulladékanyag megsemmisítését a humán eredetű anyagokból származó hulladékok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Róma,
Olaszország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1996/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

DIN:
COI azonosítószám:
SEC:
Lot:
Zsák azonosítószáma:

Az infúziós zsákok számára és a zsákonkénti CD34+ sejttartalomra vonatkozóan lásd a beteghez tartozó gyártási tétel adatlapot.

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INFÚZIÓS ZSÁK

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Waskyra 2–10 ×10⁶ sejt/ml diszperziós infúzió
etuvetidigén autotemcel (CD34+ sejtek)
Intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

Felhasználhatósági időtartam kiolvasztás után: 2 óra szobahőmérsékleten (20 °C – 25 °C) tárolva.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Lot:
DIN:
SEC:
Zsák azonosítószáma:
COI azonosítószám

Az infúziós zsákok számára és a zsákonkénti CD34+ sejttartalomra vonatkozóan lásd a beteghez tartozó gyártási tétel adatlapot.

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10-20 ml sejtdiszperzió zsákonként.

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Kizárólag autológ alkalmazásra.

**AZ EGY BETEGHEZ TARTOZÓ EGYES SZÁLLÍTMÁNYOKHOZ MELLÉKELT
GYÁRTÁSI TÉTEL ADATLAPON (LOT INFORMATION SHEET, LIS) FELTÜNTETENDŐ
ADATOK**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Waskyra 2–10 ×10⁶ sejt/ml diszperziós infúzió
etuvetidigén autotemcel (CD34+ sejtek)

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

A humán Wiskott–Aldrich-szindróma (WAS) gént kódoló lentivirális vektor segítségével *ex vivo* úton transzdukált haematopoieticus őssejteket és progenitor sejteket (HSPC) tartalmazó autológ CD34+ sejtekkel dúsított sejtpopuláció.

**3. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA,
ÉS A GYÓGYSZER ADAGJA**

A RENDELKEZÉSRE BOCSÁTOTT TÉTEL(EK)RE VONATKOZÓ INFORMÁCIÓK

A következő tétel(ek) szerepel(nek) a szállítmányban:

Gyártási tételszám	Zsák azonosító- száma	Diszperziós infúzió térfogata (ml)	Hatáserősség (×10 ⁶ sejt/ml)	Összes CD34+ sejt (×10 ⁶)	Lejáratási idő (NN-HH-ÉÉÉÉ)

Zsákok száma összesen:

CD34+ sejtek teljes száma (×10⁶):

A rendelkezésre bocsátott adag (a beteg – a sejtgyűjtés időpontjában mért – testtömege alapján számítva):

×10⁶ CD34⁺ sejt/ttkg

A Waskyra ajánlott minimális beadandó adagja 7 ×10⁶ CD34+ sejt/ttkg. A klinikai vizsgálatokban legfeljebb 31 ×10⁶ CD34+ sejt/ttkg dózist adtak be.

Az **infúzióban beadandó adagot** a kezelőorvosnak kell meghatároznia a rendelkezésre álló CD34+ sejtek teljes száma és a beteg – a kezelés időpontjában mért – testtömege alapján, figyelembe véve, hogy minden felhasznált zsákot teljes egészében be kell adni.

Ha több zsák Waskyra-ra van szükség, az infúzió előtt meg kell bizonyosodni arról, hogy a készítmény beadandó térfogatában a **DMSO-mennyiség nem haladja meg az ajánlott határértéket**, azaz a beadott DMSO teljes térfogata nem érheti el a beteg becsült plazmatérfogatának 1%-át.

A Waskyra maximális beadandó térfogata tehát nem érheti el a beteg becsült plazmatérfogatának 20%-át.

4. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

5. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Őrizze meg ezt a dokumentumot, és tartsa kéznél, amikor a Waskyra infúzió beadását készíti elő.

Kizárólag autológ alkalmazásra.

6. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

TÁROLÁSI ÉS ALKALMAZÁSI UTASÍTÁSOK

Mélyhűtve (-130°C alatt) tárolandó és szállítandó. Tartsa az infúziós zsákot a fémkazettában, amíg készen nem áll a kiolvasztásra és az alkalmazásra. A csomagolás külső zsákját a kiolvasztás befejezéséig ne bontsa fel. Kiolvasztást követően ne fagyassza újra.

Felhasználhatósági időtartam: 6 hónap -130°C alatt tárolva. Felhasználhatósági időtartam kiolvasztás után: 2 óra szobahőmérsékleten ($20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$) tárolva.

7. LEJÁRATI IDŐ ÉS EGYÉB TÉTELSPECIFIKUS INFORMÁCIÓK

Az információkat a fenti, 3. pontban található táblázat tartalmazza.

8. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK MEGSEMISÍTÉSÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer humán vérsejteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszer, illetve a hulladékanyag megsemmisítését a humán eredetű anyagokból származó hulladékok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

9. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

COI azonosítószám:

Testtömeg az első sejtgűjtés időpontjában (kg):

DIN:

SEC:

10. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Róma
Olaszország

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1996/001

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg vagy a gondozó számára

Waskyra 2–10 ×10⁶ sejt/ml diszperziós infúzió etuvetidigén autotemcel

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi Önnél (vagy gyermekénél) alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adni fog Önnek egy betegkártyát, amely fontos biztonságossági információkat tartalmaz az Ön Waskyra-val végzett kezeléséről. Olvassa el a kártya szövegét figyelmesen, és tartsa be a rajta található utasításokat.
- A betegkártyát mindig tartsa magánál, és mindig mutassa meg az orvosnak vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, amikor felkeresi őket, vagy ha kórházba megy.
- Az ebben a tájékoztatóban szereplő információk Önre vagy az Ön gyermekére vonatkoznak, de a betegtájékoztató csak az „Ön” szót használja.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Waskyra és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Waskyra alkalmazása előtt
3. Hogyan állítják elő és adják be a Waskyra-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Waskyra-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Waskyra és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Waskyra egy etuvetidigén autotemcel nevű hatóanyagot tartalmazó génterápiás készítmény. A génterápiás készítmény azáltal fejt ki hatását, hogy gént juttat a szervezetbe egy genetikai hiba kijavítása érdekében. Ezt a gyógyszert kifejezetten az Ön számára, az Ön saját vérképző sejtjeiből állítják elő.

A Waskyra-t egy súlyos betegség, a Wiskott–Aldrich-szindróma (WAS) kezelésére alkalmazzák a WAS gén mutációjával rendelkező, 6 hónapos és idősebb személyeknél, akik számára megfelelő kezelés a vérképzőőssejt-átültetés, és egyik családtagnál sem áll fenn megfelelő egyezés a vérképző őssejtek adományozásához átültetés céljára. A vérképző őssejtek olyan éretlen sejtek, amelyek a vörsejtek valamennyi típusává fejlődhetnek, beleértve a fehérvérsejteket, a vörösvértesteket és a vérlemezkéket (a véralvadást segítő összetevőket).

A WAS-ban szenvedő betegeknek mutáció (változás) áll fenn abban a génben, amely utasításokat ad a WAS-fehérje előállításához. A WAS-fehérje segíti a fehérvérsejtek megfelelő mozgását és működését a fertőzések leküzdésében, valamint segíti a vérlemezkék megfelelő képződését a vérzés elállításához. A gén mutációja miatt a WAS-fehérje hibás vagy hiányzik. Ez életveszélyes szövődményekhez, például vérzéses epizódokhoz és fertőzésekhez vezethet.

A Waskyra az Ön saját vérképző őssejtjeinek felhasználásával készül, amelyeket laboratóriumban módosítanak egy vírus felhasználásával. A vírust úgy módosították, hogy ne tudjon a szervezetben terjedni, de be tudja juttatni a WAS gén egészséges változatát a vérképző őssejtekbe. A módosított vérképző őssejteket infúzióval visszajuttatják a beteg szervezetébe, és ezek olyan vörsejteket tudnak létrehozni, amelyek már képesek a WAS fehérjét előállítani, és ez várhatóan javít a beteg állapotán.

Ha bármilyen kérdése van azzal kapcsolatban, hogyan fejt ki hatását a Waskyra, vagy miért rendelték Önnek ezt a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók a Waskyra alkalmazása előtt

Nem kaphatja meg a Waskyra-t:

- ha allergiás a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármely összetevőjére. Ha úgy gondolja, hogy allergiás lehet, kérjen tanácsot kezelőorvosától
- ha Ön korábban már kapott vérképző őssejtekből előállított génterápiás gyógyszert, vagy allogén vérképzőőssejt-átültetésen esett át, és igazolták a donortól származó, visszamaradó sejtek jelenlétét.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Mielőtt beadnák Önnek a Waskyra-t

Az orvos:

- Elvégzi a tüdő, a szív, a vese, a máj, az agy, a bőr és a pajzsmirigy vizsgálatát, valamint ellenőrzi a létfontosságú életjelenségek értékeit, például a vérnyomást. A kezelés előtt általános orvosi vizsgálatra van szükség.
- Megvizsgálja, hogy nem állnak-e fenn a fertőzés jelei. Az esetleges fertőzéseket a Waskyra beadása előtt kezelni kell.
- Vizsgálatot kér, hogy nem áll-e fenn Önnél hepatitisz-B-, hepatitisz-C-, humán T-sejtes limfotróp vírus- (HTLV-), HIV- vagy mikoplazmafertőzés. Ha Ön e kórokozók valamelyike által okozott aktív fertőzésben szenved, lehet, hogy elhalasztják a Waskyra-kezelést, vagy nem adják be Önnek a Waskyra-t.
- Ellenőrzi a csontvelőt, hogy megbizonyosodjon arról, hogy nem állnak fenn Önnél leukémia vagy mielodiszplázia jelei (ez egy olyan állapot, amikor a csontvelő nem termel elég egészséges vörsejtet vagy vérlemezkét). Ha Önnél ezekre a betegségekre utaló jelek fennállnak, az megakadályozhatja, hogy megkapja a Waskyra-kezelést.

A Waskyra-val végzett kezelés előtt

- A beadás előtt megvizsgálják a Waskyra-t, hogy meggyőződjenek arról, hogy nincsenek benne fertőző mikrobák, mivel fennáll a fertőzés elméleti kockázata. Az orvosok és a gondozását végző egészségügyi szakemberek az infúzió során megfigyelik Önt a fertőzés jeleinek észlelése érdekében – ilyenek például a láz, a hidegrázás, a verejtékezés, a fáradtság, a torokfájás stb. –, és szükség esetén kezelést biztosítanak. Forduljon kezelőorvosához, ha ilyen jelek és tünetek jelentkeznek.

Amikor a Waskyra-t beadják Önnek

- Az olyan sejtalapú gyógyszerekre vonatkozó információkat, mint a Waskyra, 30 évig kell tárolni a kórházban. A tárolt információ az Ön neve és a beadott Waskyra gyártási tételszáma lesz.

A Waskyra-val végzett kezelés után

- A Waskyra beadása után rendszeres vérvizsgálattal fogják ellenőrizni az Ön állapotát. Ennek része a vérben levő antitestek, más néven *immunglobulinok* mérése is. Ha az immunglobulin szintje alacsony, immunglobulin-pótló kezelésre lehet szüksége. Szükség esetén kezelőorvosa ezt megbeszéli majd Önnel.
- A fertőzések megelőzése és kezelése céljából kaphat fertőzés (baktérium, gomba, vírus) elleni szereket, különösen a kondicionálást (nagy dózisu kemoterápiás kezelést) követő fehérvérsejthiányos (neutropénias) időszakban. A kórházi tartózkodás során fertőzések elleni védekező intézkedéseket és elkülönítési eljárásokat kell alkalmazni a helyi előírásoknak megfelelően.
- A citomegalovírusra, az Epstein–Barr-vírusra, a herpes simplex vírusra és az adenovírusra vonatkozó vírusterhelést a perifériás vérből hetente határozzák meg a +90. napig. Amennyiben ismételt negatív eredmény születik, a vizsgálati időköz a +90. nap után meghosszabbítható. Ha citomegalovírusra pozitív a tesztje, a helyi előírásoknak megfelelően ganciklovirrel, valganciklovirrel vagy foszkarnettel végzett megfelelő megelőző (preemptív) kezelést kell alkalmazni.
- Előfordulhat, hogy a kondicionálás és a Waskyra infúzió után több héten keresztül súlyosan lecsökken a vérben lévő sejtek száma, beleértve a neutrofil sejtek számának súlyos fokú csökkenését is. Ezért az infúzió beadása után legalább 6 hétig vagy a vérképzőszervi funkció helyreállásáig gyakran kell ellenőrizni Önnél a teljes vérképet, és a fertőzéseket a szokásos irányelvek és az orvos megítélése alapján kell kezelni. Forduljon kezelőorvosához, ha fáradtságot és gyengeséget, fertőzést, valamint könnyen kialakuló véraláfutásokat és vérzést tapasztal. Kiegészítő transzfúzió (vérátömlesztés) – besugarazott vörösvértest- és vérlemezkék koncentrátum – az orvos megítélése és az intézményi gyakorlat szerint alkalmazható.
- A megtapadás sikertelensége fontos lehetséges kockázat a Waskyra infúzió alkalmazása után. A neutrofil sejtek számának tartós csökkenése esetén, vagy az orvosi megítélése alapján ennél korábban is, növekedési faktor (granulocitakoloniasztimuláló faktor) adása elkezdhető a csontvelő helyreállásának segítése céljából. Ha a granulocitakoloniasztimuláló faktor alkalmazása ellenére továbbra is sikertelen a megtapadás és alacsony a neutrofil sejtek száma, a nem módosított, tartalék autológ őssejtek beadása javasolt.
- A kezelés után Önt arra kérhetik, hogy a Waskyra hosszú távú hatásainak jobb megértése érdekében legfeljebb 15 évig követhessék az állapotát.
- Ha Önnek a Waskyra beadása előtt és után vérátömlesztésre van szüksége, az Önnek adott vérkészítményeket besugarazásnak kell alávetni. Ez azt jelenti, hogy csökkentik a limfocitáknak nevezett fehérvérsejtek számát – hogy a lehető legkisebb legyen a vérátömlesztéssel kapcsolatos reakció kockázata. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön állapotát a vérátömlesztéssel kapcsolatos (transzfúziós) reakció észlelése érdekében.
- Egy új gén őssejtekbe történő beillesztése növelheti a vért érintő daganatos betegségek kockázatát, ilyen például a leukémia (a fehérvérsejtek rosszindulatú daganatos betegsége) és a limfóma (a szervezet védekezőrendszerében részt vevő fehérvérsejtek, a limfociták rosszindulatú daganatos betegsége). Bár egyelőre nem bizonyították a klinikai vizsgálatok, ez a gyógyszer jellege miatt mégis lehetséges. A kezelés után az Ön kezelőorvosa figyelni fogja a leukémia, a limfóma vagy a szolid szervek rosszindulatú daganatának esetleges tüneteit.
- A Waskyra-t egy vírus részeinek felhasználásával készítik, amelyeket úgy módosítottak, hogy ne okozhassanak fertőzést. Ez hamis pozitív HIV-teszteredményt okozhat. Szükség esetén specifikusabb vizsgálatok alkalmazhatók a HIV-fertőzés kizárására.

- A Waskyra hatóanyaga ideiglenesen kiválasztódhat a vérbe, a spermába, az anyatejbe vagy a test salakanyagain keresztül; ezt a folyamatot ürítésnek hívják. A Waskyra-val végzett kezelés után ezért Ön nem adhat vért, vérkomponenseket (plazmát), szervet, szöveteket vagy sejteket.

Amikor a Waskyra-kezelést nem lehet elvégezni

Előfordulhat, hogy a Waskyra gyártása nem sikerül, ha az Ön véréből gyűjtött őssejtek mennyisége nem elegendő, vagy ha az őssejtek gyűjtése után nehézségekbe ütközik a gyógyszer elkészítése. Ebben az esetben Önt arra kérhetik, hogy ismételjék meg az őssejtgyűjtést, ha ez megvalósítható, vagy más kezelést ajánlhatnak fel Önnek.

A Waskyra beadása előtt kondicionáló gyógyszert alkalmaznak a sejtek csontvelőből történő eltávolítására, hogy helyet biztosítsanak a Waskyra-ban található génmódosított őssejtek számára a csontvelőben történő megtelepedéshez (*engraftment*).

Ha a Waskyra a kondicionáló gyógyszer beadása után nem adható be, vagy ha a módosított őssejtek nem tapadnak meg a szervezetben, az orvos mentő sejteket tartalmazó infúziót adhat be Önnek a korábban begyűjtött tartalék mintából (lásd még 3. pont: „*Hogyan kell beadni a Waskyra-t?*”). A mentő sejtek nem tartalmazzák a működőképes WAS gént, és nem termelik a WAS fehérjét. További információért forduljon kezelőorvosához.

A Waskyra biztonságosságát és hatásosságát 6 hónaposnál fiatalabb betegeknél nem igazolták. Nem állnak rendelkezésre adatok, és a Waskyra nem adható 6 hónaposnál fiatalabb betegeknél.

Egyéb gyógyszerek és a Waskyra

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

- Az őssejt-mobilizáló (az őssejteket a vérbe mozgósító) gyógyszerek alkalmazása vagy vérminták vétele előtt legalább egy hónapon keresztül, valamint a Waskyra infúzió beadása után még legalább 7 napon keresztül nem szedhet HIV-fertőzés elleni gyógyszereket, mivel ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a Waskyra előállítását és korai működését.
- A Waskyra-kezelésre való felkészülést szolgáló kondicionáló gyógyszer beadása előtt 6 hétig, valamint az immunrendszer (a szervezet védekezőrendszere) helyreállításának ideje alatt nem kaphat **élő kórokozót tartalmazó védőoltást**.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Waskyra nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Terhesség és szoptatás

A kondicionáló gyógyszer lehetséges hatásai miatt ez a kezelés terhesség alatt nem alkalmazható. A Waskyra terhes nőkre gyakorolt hatásai nem ismertek. Beszéljen kezelőorvosával a Waskyra szedése utáni terhességről.

Ha Ön a Waskyra-kezelés után terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, azonnal beszéljen kezelőorvosával.

Ha Ön fogamzóképes nő, terhességi teszt készül az őssejt-mobilizáló és a kondicionáló gyógyszerek alkalmazásának megkezdése előtt, hogy megbizonyosodjanak arról, hogy Ön nem terhes.

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Ha Ön fogamzóképes nő vagy nemzőképes férfi, hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia az őssejt-mobilizációs kezelés kezdetétől a Waskyra beadását követően még legalább 6 hónapig. Beszéljen kezelőorvosával arról, hogy mely fogamzásgátló módszerek megfelelőek.

Szoptatás

A kondicionálás során a kondicionáló gyógyszer lehetséges hatásai miatt abba kell hagyni a szoptatást. Nem ismert, hogy a Waskyra összetevői átjutnak-e az anyatejbe.

Kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy milyen előnyökkel jár a szoptatás a gyermeke számára, a kezelés lehetséges kockázatainak mérlegelésével.

Termékenység férfiaknál és nőknél

Előfordulhat, hogy a kondicionáló gyógyszer beadása után nem lehetséges a teherbe esés vagy gyermeknemzés. A kezelés előtt beszélje meg kezelőorvosával a lehetséges megoldásokat. Ezek közé tartozhat az ivarsejtek (például petesejt, sperma) tárolása későbbi felhasználásra.

A Waskyra nátriumot és dimetil-szulfoxidot (DMSO) tartalmaz

Ez a gyógyszer 35-560 mg nátriumot (a konyhasó fő alkotóeleme) tartalmaz adagonként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális bevitel 2–28%-ának felnőtteknél. A felnőtteknél a 2 g/nap nátriumbevitel ajánlott maximális szintjét lefelé kell módosítani annak alapján, hogy mekkora a gyermekek energiaigénye a felnőttekéhez képest.

Ez a gyógyszer 55 mg/ml DMSO-t (a fagyasztott sejtek tartósítására használt anyagot) tartalmaz, amely hirtelen fellépő, súlyos allergiás reakciókat okozhat. Az orvosnak vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek szorosan figyelnie kell az Ön esetleges reakcióit az infúzió során, majd az infúzió után óránként, 3 órán át.

3. Hogyan állítják elő és adják be a Waskyra-t?

Mivel a Waskyra az Ön saját vérképző őssejteiből készül, a kezelés előtt körülbelül 2-3 hónappal vért vesznek le Öntől a gyógyszer elkészítéséhez. Az őssejteket vénából vett vérből lehet gyűjteni. További információkért forduljon kezelőorvosához.

Amikor őssejteket gyűjtenek a vérből:

- A Waskyra alkalmazása előtt kétféle gyógyszert fog kapni:
 - **őssejt-mobilizáló gyógyszer**, amely a vérképző őssejteket a csontvelőből a véráramba juttatja;
 - **kondicionáló gyógyszerek**, hogy a csontvelőben helyet biztosítsanak az új őssejteknek, amelyeket majd beadnak Önnek.

További információkért olvassa el ezen gyógyszerek betegtájékoztatóját.

(Az ezekkel a gyógyszerekkel, ezen belül a lehetséges mellékhatásokkal kapcsolatos további információkért lásd 3. pont: „*Hogyan állítják elő és adják be a Waskyra-t?*” és 4. pont: „*Lehetséges mellékhatások*”).

- A vérképző őssejtek begyűjtése egy átmenetileg behelyezett centrális vénás katéterből történik. A centrális vénás katéter egy vékony, rugalmas cső, amelyet az orvos egy nagy vénába vezet be a véráramhoz való hozzáférés céljából. A kondicionáló kezelés megkezdése előtt egy másik katétert is behelyeznek, hogy lehetővé tegyék a Waskyra infúzió és más gyógyszerek beadását és a vér levételét annak vizsgálatához. A katéter behelyezésekor előfordulhatnak mellékhatások,

például fertőzések és vérzés, de ezek nem mindenkinél jelentkeznek. A kezelőorvos és a gondozását végző egészségügyi szakemberek figyelni fogják, hogy jelentkez-e bármilyen szövődmény.

- Először egy úgynevezett „össejt-mobilizáló” gyógyszert fog kapni, amely a vérképző őssejteket a csontvelőből a véráramba juttatja (lásd 2. pont: „*Figyelmeztetések és óvintézkedések*”).
- A vérképző őssejtek ezután a vér alkotóelemeinek elkülönítésére szolgáló készülék (*aferézis készülék*) segítségével gyűjthetők. Előfordulhat, hogy 1 napnál is tovább tart, hogy elegendő vérképző őssejtet gyűjtsenek a Waskyra előállításához.

A vérből gyűjtött őssejteket az alábbiak szerint osztják el:

- A **biztonsági tartalék minta**, amelyet lefagyasztanak és tárolnak, hogy mentő őssejteként lehessen beadni, ha a Waskyra nem adható be vagy nem hat (lásd 2. pont: „*Amikor a Waskyra-kezelés nem végezhető el*”).
- A **kezeléshez felhasznált minta**, amelyet a gyártó rendelkezésére bocsátanak a Waskyra előállításához: a mintában levő őssejtekbe a WAS gén egy működő változatát illesztik be.

Hogyan adják be a Waskyra-t?

- A Waskyra-t minősített ellátóhelyen adják be az ilyen típusú gyógyszerek alkalmazására képzett orvosok.
- A Waskyra-t a vénába adott (intravénás) (csepp)infúzió formájában alkalmazzák, és centrális vénás katéteren keresztül adják be. Lehetséges, hogy egynél több infúziós zsák tartalmát fogják beadni.
- Az orvosok ellenőrzik, hogy az egyedi betegazonosító adatok szerint a Waskyra infúziós zsákok mindegyike az Ön saját mintájából készült-e.
- A Waskyra egy egyszeri kezelés. A gyógyszer beadását nem kell ismételni.

Mikor?	Mi történik?	Mi célból?
Körülbelül 2 hónappal a Waskyra infúzió előtt	Az őssejt-mobilizáló gyógyszereket bőr alá adott injekcióban alkalmazzák 4-6 napig.	A vérképző őssejtek mozgósítása a csontvelőből a véráramba.
Körülbelül 2 hónappal a Waskyra infúzió beadása előtt	Az őssejt-mobilizáció után a vért 2-3 nap alatt gyűjtik.	A vérképző őssejtek kinyerése a Waskyra előállításához. A gyűjtött őssejtek egy részét elkülönítetten tárolják, hogy szükség esetén mentő sejtekként beadhatók legyenek.
Körülbelül 3 héttel a Waskyra infúzió előtt	A rituximab nevű gyógyszer egyszeri alkalommal adják be vénába a katéteren keresztül.	A saját teste ellen esetleg antitesteket termelő fehérvérsejtek számának csökkentése, valamint a Waskyra infúzió után a kijavított gént tartalmazó sejtek megtelepedésének elősegítése.

Mikor?	Mi történik?	Mi célból?
5 nappal a Waskyra infúzió előtt	Két kondicionáló gyógyszert (buszulfánt és fludarabint) alkalmaznak 2-3 napig a kórházban, a katéteren keresztül, vénába adva.	A csontvelő előkészítése a kezelésre. Ezek a gyógyszerek elpusztítják a csontvelőben található sejteket, így a Waskyra-ban található, kijavított gént tartalmazó sejtek kerülhetnek a helyükre.
15-30 perccel a Waskyra infúzió előtt	Előfordulhat, hogy egy antihisztaminnak nevezett gyógyszert is alkalmaznak.	Az infúzió által kiváltott allergiás reakciók megelőzése céljából.
A Waskyra infúzió kezdete	A Waskyra-t intravénás (vénába adott csepp-) infúzióban adják be. Erre a kórházban kerül sor, és minden egyes infúziós zsák beadása körülbelül 30 percet vesz igénybe. A beadandó zsákok száma betegenként változó.	Az egészséges WAS gént tartalmazó őssejtek befecskendezése a véráramba, amely eljuttatja azokat a csontvelőbe.
A Waskyra infúzió után	Ön körülbelül 4-8 hétig a kórházban marad	Felépülés és a csontvelő működésének helyreállása. Folyamatosan figyelni fogják az Ön állapotát annak ellenőrzéséhez, hogy a kezelés hatásos-e, és az esetleges mellékhatások kezelhetők legyenek. Ez addig tart, amíg az orvos meg nem állapítja, hogy Ön biztonságosan elhagyhatja a kórházat.

4. Lehetséges mellékhatások

A Waskyra-val végzett klinikai vizsgálatok során magának a gyógyszernek nem tulajdonítottak mellékhatásokat. A gyógyszer beadásához szükséges eljárások és gyógyszerek azonban az Ön betegségének állapotával együtt mellékhatásokat okozhatnak, de ezek nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások – azonnal kérjen orvosi segítséget

Azonnal forduljon orvoshoz, ha a következő tünetek bármelyikét észleli (ezek súlyosak lehetnek):

Az alábbi tünetek közül több egyidejű jelentkezése: láz ($\geq 38^\circ\text{C}$), hidegrázás, köhögés, légszomj, szapora szívverés, zavartság, nagyon rossz közérzet. Ez súlyos fertőzésekre (beleértve az aspergillusfertőzést is), vérmérgezésre (beleértve a pseudomonas okozta sepszist) vagy aspirációs tüdőgyulladásra utalhat – azonnal forduljon orvoshoz.

Szokatlan véraláfutások vagy vérzések, sápadt bőr, nagyfokú fáradtság, zavartság, csökkent vizeletürítés vagy a lábs/boka duzzanata utalhat a kis vérerekben kialakuló vérrögökre, az úgynevezett „trombotikus mikroangiopátiára” – kérjen sürgős orvosi ellátást.

A gyomorfájás / hasi fájdalom, duzzanat, hirtelen súlygyarapodás, a bőr vagy a szem besárgulása (sárgaság), valamint a sötét vizelet egyidejű jelentkezése súlyos májbetegségekre (venookkluzív májbetegség) utal, ami a kondicionáló gyógyszerek beadása után jelentkezhet – azonnal forduljon orvoshoz.

Vérzés az emésztőrendszer felső szakaszán: vér vagy kávézacchoz hasonló anyag a hányadékban; fekete, szuokszerű széklet; ájulásközel érzés vagy szédülés – azonnal kérjen orvosi segítséget.

Súlyos túlérzékenységi (allergiás) reakciók, akár a sokkot is beleértve: bőrkiütés vagy csalánkiütés, viszketés, kipirulás, az ajak, az arc, a nyelv vagy a torok feldagadása, sípoló légzés (zihálás) vagy légzési nehézség, szédülés vagy ájulás – azonnal kérjen sürgős orvosi segítséget.

Transzfúziós reakció (vérátömlesztés során vagy utána): láz vagy hidegrázás, légszomj, mellkasi/hátfájdalom, sötét vizelet – azonnal forduljon orvoshoz.

Egyéb mellékhatások (gyakoriság szerint felsorolva, a leggyakoribbakkal kezdve)

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

Szájnyálkahártya-gyulladás (fájdalom vagy fekélyek a szájbán)

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

Influenza

Húgyúti fertőzések

Neutropénia (alacsony fehérvérsejtszám)

Vérszegénység (alacsony vörösvértestszám)

Hasi fájdalom

Hasmenés, véres hasmenés

Hányás

Csalánkiütés

Sokk

Ajakduzzanat

Aftózus fekély (fekélyek a szájbán)

Bőrpír (eritéma)

Láz

Nyálkahártya-gyulladás (a száj, az orr/torok vagy a bél nyálkahártyájának gyulladása)

Megnövekedett májenzimszint (a vörösvérsejt számán észlelt megemelkedett májenzimszintek)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Waskyra-t tárolni?

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak szólnak.

Mivel ezt a gyógyszert kórházban fogják beadni, a kórház felelős a gyógyszer alkalmazás előtti és alatti megfelelő tárolásáért, valamint a megfelelő megsemmisítésért.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A külső tartályon és az infúziós zsák címkéin feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha az infúziós zsák sérült vagy szivárog.

–130 °C alatt tárolandó. Ne olvassa ki a készítményt, amíg nem áll készen annak alkalmazására. Kiolvasztást követően szobahőmérsékleten (20 °C – 25 °C) kell tárolni, és 2 órán belül fel kell használni. A 2×10^6 sejt/ml koncentrációban elkészített termékek esetében a maximális felhasználhatósági időtartam szobahőmérsékleten 45 perc. Ne fagyassza újra.

Az infúziós zsáko(ka)t a kiolvasztásig a fémkazettá(k)ban kell tartani.

A csomagolás külső zsákját kiolvasztás előtt ne bontsa fel.

A fel nem használt gyógyszer, illetve a hulladékanyag megsemmisítését a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Waskyra?

A hatóanyag az etuветidigén autotemcel, és az Ön saját őssejtjeiből áll, amelyek a WAS gén működő változatát tartalmazzák.

A Waskyra minden egyes betegspecifikus infúziós zsákja $2-10 \times 10^6$ sejt/ml életképes CD34+ sejtekkel dúsított sejtpopulációt tartalmaz, a gyártási tételtől függő koncentrációban.

Egyéb összetevők a dimetil-szulfoxid (DMSO), a nátrium-klorid és a humán albumin oldat (lásd 2. pont: „A Waskyra nátriumot és DMSO-t tartalmaz”).

Ez a gyógyszer genetikailag módosított emberi vérsejteket tartalmaz.

Milyen a Waskyra külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Waskyra diszperziós infúzió átlátszó vagy enyhén opálos, színtelen vagy sárga, illetve rózsaszín sejt-diszperzió.

A Waskyra 50 ml-es etilén-vinil-acetát (EVA) infúziós zsák(ok)ban van kiserelve, amely(ek) 10-20 ml diszperziós infúziót tartalmaz(nak). Minden infúziós zsák két tűcsatlakozóval van ellátva, egy külső EVA zsákba van csomagolva és fémkazettába van helyezve.

A Waskyra szállítása a gyártás helyéről az ellátóhely tároló létesítményéhez kriotartályban történik, amely egyetlen betegnek szánt több fémkazettát is tartalmazhat. Mindegyik fémkazetta egy Waskyra infúziós zsákot tartalmaz.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Róma,
Olaszország

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Fontos, hogy a Waskyra alkalmazása előtt maradéktalanul olvassa el az eljárás teljes leírását.

Óvintézkedések a gyógyszer előkészítése vagy alkalmazása előtt

A Waskyra-t az intézményen belül lezárt, törésbiztos és szivárgásmentes tartályban kell szállítani.

- Ez a gyógyszer genetikailag módosított humán vörsejteket tartalmaz. A fertőző betegségek potenciális átvitelének elkerülése érdekében az egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyű, védőruházat és szemvédő eszköz viselése) a Waskyra-val történő munkavégzés közben.
- A Waskyra-t folyamatosan $-130\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatti hőmérsékleten kell tartani a zsák tartalmának beadás céljából történő kiolvasztásáig.
- A beadandó infúziós zsákok teljes számát a gyártási tétel adatlapon (LIS) szereplő egyedi betegazonosító adatok alapján is le kell ellenőrizni.

Az alkalmazandó dózis meghatározása

- Körültekintően át kell gondolni az infúzió térfogatát a beteg életkora és testtömege figyelembevételével. Ha a Waskyra alkalmazandó adagja egynél több zsák beadását jelenti, az infúzió előtt meg kell bizonyosodni arról, hogy a készítmény infúzióban beadandó térfogatában a DMSO-mennyiség nem haladja meg az ajánlott határértéket, azaz a beadásra kerülő DMSO teljes térfogata a beteg becsült plazmatérfogatának 1%-a alatt van. A Waskyra maximális beadandó térfogata tehát nem érheti el a beteg becsült plazmatérfogatának 20%-át.

Az infúzió előkészítése

- Egy beteghez több infúziós zsák is tartozhat. Minden infúziós zsák egy külső zsákba van csomagolva, és egy fémkazettában található.
- A külső zsákba csomagolt infúziós zsáko(ka)t a fémkazettá(k)ban kell tárolni, folyékony nitrogén gőzfázisában, $-130\text{ }^{\circ}\text{C}$ alatti hőmérsékleten a kiolvasztásig és az infúzió beadásáig.
- Ellenőrizzen minden egyes infúziós zsákot, és a gyártási tétel adatlap (LIS) alapján győződjön meg róla, hogy az egyes infúziós zsákok lejáratí ideje még nem múlt el.

Ellenőrzés a kiolvasztás előtt

- Ne vegye ki a fémkazettát a kriotartályból, és ne olvassza ki a Waskyra-t, amíg a beteg készen nem áll az infúzióra. A Waskyra-t tartalmazó infúziós zsák(ok) kiolvasztását és az infúzió beadását időben össze kell hangolni. Az infúzió előre meghatározott beadási idejéhez igazítsa a kiolvasztás kezdetét úgy, hogy amikor a beteg készen áll az infúzió beadására, akkorra infundálásra készen álljon a Waskyra is.

- Nyissa ki a fémkazettát, és kiolvasztás előtt ellenőrizze a csomagolás külső zsákját és az infúziós zsákot, hogy nincs-e rajtuk sérülés. Ha egy infúziós zsák megsérül, kövesse a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket, és azonnal forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjához.
- A Waskyra kiolvasztása előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg személyazonossága megegyezik a csomagoláson található címkéken szereplő egyedi betegazonosító adatokkal. A Waskyra kizárólag autológ alkalmazásra szolgál. Ne olvassa ki és ne alkalmazza a Waskyra-t, ha az infúziós zsákon található betegspecifikus címkén szereplő adatok nem ahhoz a beteghez tartoznak, akinek az infúziót szánják.

Kiolvasztás

Miután óvatosan kivette az infúziós zsákot a fémkazettából, olvassa ki azt – továbbra is a csomagolás lezárt külső zsákjában tartva – egy szabályozható melegítő készülékben 37 °C-on addig, amíg már nem látható jég az infúziós zsákban.

- A kiolvasztás befejezését követően a zsákot azonnal ki kell venni a melegítő készülékből. A készítmény életképességének fenntartása érdekében javasolt a Waskyra azonnali alkalmazása, amint a kiolvasztás befejeződött.
- A csomagolás külső zsákját óvatosan kell felnyitni, majd ki kell venni belőle az infúziós zsákot, amelyet az infúzió beadásáig szobahőmérsékleten (20 °C – 25 °C) kell tárolni.
- Finoman nyomkodja át az infúziós zsákot a sejtek reszuszpendálásához. Vizsgálja meg az infúziós zsák tartalmát, hogy nem maradt-e benne szemmel látható sejtaggregátum. A sejtes anyag kisebb csomóinak óvatos kézi keverés hatására fel kell oldódniuk. Ne rázza fel a zsákot!
- Az infúziós zsákot az infúzió beadása előtt nem szabad megmosni, forgatni, nem szabad abból mintát venni, illetve nem szabad annak tartalmát új közegben reszuszpendálni.
- A Waskyra nem vethető alá besugárzásnak, mivel a sugárzás a készítmény inaktivációját okozhatja.
- Ha a beteg kezeléséhez szükséges dózishoz több infúziós zsákot biztosítottak, a következő zsákot csak akkor szabad kiolvasztani, ha az előző zsák teljes tartalma már beadásra került.

Alkalmazás

- A Waskyra-t centrális vénás katéteren keresztül, intravénás infúzióban kell beadni a sejterápiás készítményekre vonatkozó, a minősített ellátóhelyen alkalmazott standard eljárások szerint.
- A beadáshoz ajánlott szerelék egy 200 µm-es szűrővel ellátott vértranszfúziós szerelék.
- A készítmény életképességének maximális megőrzése érdekében minden infúziós zsák tartalmát gravitációs módszerrel, a kiolvasztást követő 2 órán belül teljesen be kell adni, beleértve az infúzió közbeni esetleges szüneteket is.
- A maximális infúziós sebesség 5 ml/ttkg/óra, és az egyes zsákok tartalmát körülbelül 30 perc alatt kell beadni.
- Ha egynél több zsák Waskyra szükséges, a gyógyszerből egyszerre csak egy zsákot kell kiolvasztani.

- Azokat a betegeket, akik korábban még nem kaptak DMSO-t, szoros megfigyelés alatt kell tartani. Az infúzió beadását követően a létfontosságú paramétereket (vérnyomás, szívfrekvencia és oxigénszaturáció), valamint az esetleges tünetek megjelenését 3 órán át figyelni kell.
- Az infúzió beadásának végén öblítse át a zsákot és a hozzá csatlakoztatott szerelést 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval a maradék Waskyra bemosásához, így biztosítva, hogy a lehető legtöbb sejtet adja be a betegnek. Az infúzió térfogatát a beteg életkora és testtömege alapján gondosan meg kell fontolni.

A gyógyszer megsemmisítésére vonatkozó óvintézkedések

A fel nem használt gyógyszert és a Waskyra-val érintkezésbe került anyagokat (szilárd és folyékony hulladék) potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és megsemmisíteni, a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően.

Véletlen expozíció

- Véletlen expozíció esetén a humán eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket kell követni. A Waskyra-val esetlegesen érintkezésbe került munkafelületeket és anyagokat megfelelő fertőtlenítőszerrel dekontaminálni kell.