

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Waskyra $2-10 \times 10^6$ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Waskyra (etuvetidigene autotemcel) er erfðabreyttur samgena CD34⁺ frumuríkur stofn sem inniheldur blóðmyndandi stofnfrumur og forverafrumur (HSPC) sem hafa verið veiruleiddar *ex vivo* með því að nota lentiveirufurju sem kóðar fyrir Wiskott-Aldrich heilkennis (WAS) geninu hjá mönnum.

2.2 Innihaldslýsing

Hver innrennslispoki með Waskyra sem er ætlaður ákveðnum sjúklingi inniheldur exagamnglogene autotemcel í lotuháðum styrkleika af erfðabreyttum samgena CD34⁺ frumuríku stofni.

Lyfinu er pakkað í einn eða fleiri innrennslispoka sem innihalda í heildina innrennslislyf, ördreifu með $2-10 \times 10^6$ frumur/ml af lífvænum CD34⁺ frumuríku stofni dreifðum í verndandi frystilausn.

Hver innrennslispoki sem er ætlaður ákveðnum sjúklingi inniheldur 10 til 20 ml af innrennslislyfi, ördreifu.

Magnbundnar upplýsingar um lyf, þar með talinn lotuháður styrkleiki og fjöldi innrennslispoka sem á að gefa, eru birtar í upplýsingablaði lotu (LIS) sem fylgir lyfinu sem nota á til meðferðar.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 3,5 mg af natríum í hverjum ml og 55 mg af dímetýlsúlfoxíði (DMSO) í hverjum ml (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, ördreifa.

Tær eða örlítið skýjuð, litlaus, gul eða bleik ördreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Waskyra er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum 6 mánaða og eldri með Wiskott-Aldrich heilkenni (WAS) sem eru með stökkbreytingu í WAS-geninu þar sem ígræðsla blóðmyndandi stofnfruma (HSC) er viðeigandi og enginn hentugur skyldur gjafi fyrir blóðmyndandi stofnfrumur með samsvarandi vefjaflokkasameind manna (HLA) er tiltækur.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Waskyra verður að gefa á viðurkenndri meðferðarstöð af lækni sem hefur reynslu af ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma (HSCT) og sem er þjálfaður í lyfjagjöf og meðhöndlun sjúklunga sem fá meðferð með lyfinu.

Áður en tilfærsla (mobilisation), blóðfrumuskiljun (apheresis) og formeðhöndlun (conditioning) með minnkuðum styrkleika er hafin skal staðfesta að ígræðsla blóðmyndandi stofnfruma (HSC) sé viðeigandi fyrir sjúklinginn.

Læknar skulu kynna sér samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir lyf sem notuð eru við undirbúningsmeðferð, tilfærslu útæðablóðs og formeðhöndlun til að tryggja viðeigandi leiðbeiningar fyrir sjúklinginn.

Skammtar

Waskyra er eingöngu ætlað til samgena notkunar og á aðeins að gefa einu sinni (sjá kafla 4.4).

Meðferðin samanstendur af stökum skammti til innrennslis sem inniheldur ördreifingu með lífvænum CD34⁺ frumum í einum eða fleiri innrennslispökum.

Waskyra skammturinn skal ákvarðaður út frá líkamspýngd sjúklingsins á þeim tíma sem innrennslíð fer fram.

Lágmarks ráðlagður skammtur er 7×10^6 CD34⁺ frumur/kg líkamspýngdar.

Hámarksrúmmál sem gefa má af Waskyra á að vera < 20% af áætluðu plasmarúmmáli sjúklingsins (sjá kafla 4.4 og kafla 6.6).

Sjá meðfylgjandi upplýsingablað lotu (LIS) fyrir frekari upplýsingar um skammta.

Undirbúningsmeðferð og formeðhöndlun

Meðferðarlæknirinn á að staðfesta að genameðferð með samgena blóðmyndandi stofnfrumum og forverafrumum sé klínískt viðeigandi fyrir sjúklinginn áður en gjöf á rituximabi og formeðhöndlun er hafin (sjá kafla 4.4).

Ekki á að hefja formeðhöndlun fyrr en tekið hefur verið á móti öllum innrennslispökunum sem tilheyra Waskyra skammtinum, þeir hafa verið settir í geymslu á meðferðarstöðinni og staðfest hefur verið að varabirgðir séu til staðar.

Tilfærsla útæðablóðs og blóðfrumuskiljun

Samgena CD34⁺ frumurnar eru einangraðar úr útæðablóði eftir tilfærslu. Þetta er framkvæmt með blóðfrumuskiljun eftir tilfærslu útæðablóðs.

Til að safna CD34⁺ frumum til framleiðslu á lyfinu og samgena varabirgðum þurfa sjúklingar að gangast undir tilfærslu blóðmyndandi stofnfruma og forverafruma (HSPC) með kyrningavaxtarþætti (G-CSF) og plerixafóri og síðan hvítfrumuskiljun.

Ráðlagður heildarfjöldi safnaðra HSPC-frumna til framleiðslu á lyfinu er 40×10^6 CD34⁺ frumur/kg. Auk þess þarf að safna samgena varabirgðum sem innihalda að minnsta kosti 3×10^6 CD34⁺ frumur/kg. Varabirgðunum má safna annaðhvort með tilfærslu útæðablóðs og blóðfrumuskiljun eða með beinmergstöku.

Undirbúningsmeðferð með rituximabi og formeðhöndlun með minnkuðum styrkleika

Búsúlfan og flúdarabín eru ráðlögð lyf til formeðhöndlunar.

	Dagarnir fyrir innrennslið	Skammtaáætlun	Skammtur
Rituximab	Dagur -22 (+/- 1 dagur)	Ráðlagt er að gefa stakan skammt af rituximabi, einstofna mótefni gegn CD20, í bláæð (i.v.) á degi -22 (+/- 1 degi) fyrir innrennsli Waskyra, með það að markmiði að eyða B-frumum fyrir meðferðina. Innrennslishraðinn er í samræmi við það sem fram kemur í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) Til að draga úr hugsanlegum aukaverkunum skal gefa viðeigandi lyfjaforgjöf með ofnæmislyfjum í bláæð, parasetamóli og sterum, samkvæmt stöðluðum verklagsreglum áður en rituximab-innrennsli er gefið. Þetta skal endurtaka eftir 6 klukkustundir.	375 mg/m ²
Búsúlfan	Dagur -4 til dags -2	Sjúklingar fá skammta af búsúlfani í bláæð samkvæmt líkamspýngd. Sjúklingar munu fá alls 8 skammta sem gefnir eru á 6 klukkustunda fresti frá degi -4 til dags -2. Ef markgildið fyrir flatarmál undir blóðþéttniferli (AUC), sem er 48.000 ng/ml*klst. (± 10%), hefur ekki náðst eftir 8 skammta má gefa viðbótarskammta. Skömmun verður hætt ef markgildið fyrir AUC hefur náðst fyrir áttunda skammtinn. Skammtar verða aðlagðir í samræmi við lyfjahvarfagildi búsúlfans til að ná markgildi fyrir uppsafnað AUC, sem er 48.000 ng/ml*klst. (± 10%). Innrennsli Waskyra frumna verður skipulagt þannig að það verði a.m.k. 24 klst.	Upphafsskammtur búsúlfans er byggður á þýngd sjúklings samkvæmt eftirfarandi áætlun: • 1 mg/kg/skammtur (< 9 kg); • 1,2 mg/kg/skammtur (9 - 16 kg); • 1,1 mg/kg/skammtur (> 16 - 23 kg); • 0,95 mg/kg/skammtur (> 23 - 34 kg); • 0,8 mg/kg/skammtur (> 34 kg). Síðari skammtar búsúlfans skulu áætlaðir út frá lyfjahvarfafræðilegum sýnum og aðlagðir til samræmis. Framkvæma skal lyfjahvarfafræðilega greiningu á búsúlfani með raðbundinni blóðsýnatöku fyrir og eftir innrennsli að minnsta kosti tveggja aðskildra skammta,

		útskolunartími frá síðasta skammtinum af búsulfani.	venjulega fyrsta og fimmta skammtsins. Sérstaklega skal gæta að skömmtun búsulfans til að ná markgildinu fyrir uppsafnað AUC sem er 48.000 ng/ml*klst. ($\pm 10\%$). Aðlaga skal skammta ef áætlað heildar AUC sýnir meira en 10% frávik frá markgildinu (áætlað heildar AUC er < 43 .200 ng/ml*klst. eða > 52.800 ng/ml*klst.). Draga má úr fjölda skammta af búsulfani ef áætlað uppsafnað AUC er of hátt.
Flúdarabín	Dagur -4 og dagur -3	Flúdarabín er gefið í bláæð (i.v.) einu sinni á dag á degi -4 og degi -3. Innrennslisráðinn á að vera í samræmi við samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir flúdarabín.	30 mg/m ² /dag

AUC = flatarmál undir ferli; m² = fermetri

Fyrirbygging og meðhöndlun sýkinga við undirbúningsmeðferð

Íhuga skal fyrirbyggjandi meðferð og meðferð byggða á reynslu af notkun sýklalyfja (gegn bakteríum, sveppum, veirum) til að koma í veg fyrir og meðhöndla sýkingar, sérstaklega á tímabilinu þegar dauðkyningafæð er til staðar eftir formeðhöndlun (sjá kafla 4.4). Meðan á sjúkrahúsinnlögn stendur skal viðhafa smitvarnir og einangrun samkvæmt gildandi stöðlum.

Lyfjaforgjöf

Ráðlagt er að gefa ofnæmislyf, svo sem klórfeníramín í bláæð, 15-30 mínútum fyrir innrennsli Waskyra til að draga úr líkum á ofnæmisviðbrögðum við innrennslinu.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á notkun Waskyra hjá sjúklingum > 65 ára.

Sjúklingar sem eru sermijákvæðir fyrir HIV-veiru, lifrabólgu B veiru (HBV) eða lifrabólgu C veiru (HCV)

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á notkun Waskyra hjá sjúklingum með HIV-1, HIV-2, virka HBV eða virka HCV. Skima skal sjúklinga fyrir HIV-1, HIV-2, HBV og HCV og öllum öðrum sýklum í samræmi við gildandi leiðbeiningar áður en frumum er safnað til framleiðslu lyfsins.

Sjúklingar með alvarlega blóðsjúkdóma

Notkun Waskyra hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með vísbendingar um afbrigðilegan mergvöxt, frumuérfaðraðilegar breytingar sem eru einkennandi fyrir mergrangvaxtarheilkenni og

brátt mergfrumuhvítblæði eða aðra alvarlega blóðsjúkdóma. Meðferð með Waskyra er ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Waskyra hjá sjúklingum < 6 mánaða. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Waskyra er eingöngu ætlað til innrennslis í bláæð.

Fyrir innrennsli Waskyra verður að staðfesta að auðkenni sjúklings samsvari einkvæmum sjúklingaupplýsingum á merkingu Waskyra innrennslispoka og meðfylgjandi skjölum. Þegar þörf er á fleiri en einum innrennslispoka af Waskyra á aðeins að gefa einn poka af lyfinu í einu. Einnig verður að staðfesta heildarfjölda innrennslispoka sem á að gefa með sértæku sjúklingaupplýsingunum á upplýsingablaði lotu (LIS) (sjá kafla 4.4).

Innrennsli Waskyra verður skipulagt þannig að tryggt sé að a.m.k. 24 klukkustunda útskolunartími sé frá síðasta skammti búsfúlfans.

Samræma þarf tímsetningu þíðingar og innrennslis Waskyra. Staðfesta skal upphafstíma innrennslis fyrir fram og gera ráð fyrir þíðingu svo að Waskyra sé tilbúið til innrennslis þegar sjúklingurinn er tilbúinn. Til þess að viðhalda lífvænleika lyfsins er mælt með því að gefa Waskyra án tafar eftir að það hefur þíðnað að fullu. Ljúka skal lyfjagjöf innan 2 klukkustunda eftir að lyfið hefur þíðnað.

Lyfjagjöf

Gefa skal lyfið með innrennsli í bláæð um miðlægan bláæðalegg. Þegar þörf er á að gefa fleiri en einn poka af Waskyra skal aðeins þíða einn poka af lyfinu í einu.

Gefa skal innihald hvers innrennslispoka á innan við u.þ.b. 30 mínútum, með innrennslishraða sem er að hámarki 5 ml/kg/klst. Ráðlagt innrennslissett samanstendur af blóðgjafarsetti með 200 µm síu.

Hafa skal náðið eftirlit með sjúklingum fyrir innrennsli, meðan á því stendur og eftir að því lýkur. Mæla skal lífsmörk (blóðþrýsting, hjartsláttartíðni og súrefnismettun) og athuga hvort einhver einkenni séu til staðar á tíu mínútna fresti meðan á innrennslinu stendur og á klukkustundar fresti í 3 klukkustundir eftir að því lýkur (sjá kafla 4.4).

Hafa skal reglulegt eftirlit með sjúklingum með blóðkornatalningu í a.m.k. 6 vikur eftir innrennsli eða þar til blóðkornamyndun er orðin eðlileg á ný og sýkingar hafa verið meðhöndlaðar samkvæmt stöðluðum leiðbeiningum og læknisfræðilegu mati (sjá kafla 4.4).

Sjá nákvæmar leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning, lyfjagjöf, ráðstafanir sem gera skal ef útsetning fyrir Waskyra verður fyrir slysi og förgun.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Fyrri genameðferð með blóðmyndandi stofnfrumum eða ósamgena ígræðsla blóðmyndandi stofnfruma (HSC) með vísbendingum um frumuleifar úr gjafa.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Fylgja verður kröfum um rekjanleika hátæknimeðferðarlyfja sem byggja á frumum. Til að tryggja rekjanleika verður að varðveita heiti lyfsins, lotunúmerið og nafn sjúklings sem meðhöndlaður er í 30 ár eftir fyrningardagsetningu lyfsins.

Samgena notkun

Waskyra er eingöngu ætlað til samgena notkunar og má ekki undir nokkrum kringumstæðum gefa öðrum sjúklingum. Ekki má gefa Waskyra ef upplýsingarnar á umbúðum lyfsins og upplýsingablaði lotu (LIS) samræmast ekki auðkenni sjúklings.

Aldurstengdar aukaverkanir

Ráðlegt er að veita genameðferð á unga aldri. Hætta á sjálfsofnæmi fyrir genameðferð, sem og hætta á ófullkomnum viðsnúningi klíníks sjálfsofnæmis eftir genameðferð virtist meiri í aldursþópnum > 5 ára. Einnig gæti þurft að skima eldri sjúklinga vandlega fyrir sjúkdómum sem geta gefið til kynna aukna hættu á aukaverkunum af formeðhöndlun.

Tilfærslulyf, rituximab og formeðhöndlunarylf

Hafa ber í huga varnaðarorð og varúðarreglur varðandi tilfærslulyf, rituximab og formeðhöndlunarylf áður en frumusöfnun til framleiðslu er skipulögð.

Fylgikvillar miðlægs bláæðaleggs

Tilkynnt hefur verið um sýkingar og blæðingar í tengslum við notkun miðlægs bláæðaleggs í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Hafa skal náð eftirlit með sjúklingum með tilliti til hugsanlegra sýkinga og aukaverkana í tengslum við æðalegginn.

Ofnæmi og innrennslistengd viðbrögð

Þekkt er að dímetýlsúlfoxíð (DMSO), eitt af hjálparefnum í Waskyra, getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þar á meðal bráðafnæmi. Hafa skal náð eftirlit með sjúklingum meðan á innrennsli stendur og að því loknu. Hafa skal eftirlit með lífsmörkum (blóðþrýstingi, hjartslætti og súrefnismettun) og því hvort einhver einkenni koma fram áður en innrennsli hefst, á um það bil tíu mínútna fresti meðan á innrennsli stendur og í 3 klukkustundir eftir að innrennsli lýkur.

Tryggja skal áður en innrennslið er hafið að heildarrúmmál DMSO sem gefið er sé < 1% af áætluðu plasmarúmmáli sjúklingsins. Hámarksrúmmál af Waskyra sem gefa skal á því að vera < 20 % af áætluðu plasmarúmmáli sjúklingsins (sjá kafla 6.6).

Langvarandi frumufæð og ígræðslubrestur

Sjúklingar geta fengið verulega frumufæð, þ.m.t. verulega daufkyrningafæð, skilgreinda sem heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) < 500 frumur/μl, í nokkrar vikur eftir formeðhöndlun með minnkuðum styrkleika og Waskyra innrennsli. Hafa skal reglulegt eftirlit með sjúklingum með blóðkornatalningu í a.m.k. 6 vikur eftir innrennsli eða þar til blóðkornamyndun er orðin eðlileg á ný og sýkingar hafa verið meðhöndlaðar samkvæmt stöðluðum leiðbeiningum og læknisfræðilegu mati. Veita skal stuðningsmeðferð með geisluðu rauðkornaþykkni og blóðflögum í samræmi við læknisfræðilegt mat og starfshætti stofnunarinnar.

Frumuígræðslubrestur er hugsanlega mikilvæg áhætta sem skilgreind er sem misbrestur á því að ná heildarfjölda daufkyrninga > 500 frumur/μl, ásamt því að engin merki sjást um bata beinmergs (þ.e. frumufæð í merg) innan 60 daga eftir innrennsli Waskyra. Ef daufkyrningafæð er viðvarandi, skal hefja gjöf G-CSF til að örva bata beinmergs eða fyrir samkvæmt læknisfræðilegu mati. Ef ígræðslubrestur og daufkyrningafæð eru viðvarandi þrátt fyrir notkun á G-CSF, er mælt með gjöf á samgena varastofnfrumunum sem hafa ekki verið veiruleiddar.

Sýklasmit

Þrátt fyrir að Waskyra sé prófað m.t.t. sæfingar og mýkóplasma er hættu fyrir hendi á að smit geti borist með lyfinu Heilbrigðisstarfsmenn sem gefa Waskyra verða því að fylgjast með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um sýkingu eftir meðferð og meðhöndla á viðeigandi hátt, ef þörf krefur.

Sermifræðileg prófun

Prófa skal alla sjúklinga m.t.t. HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV og mýkóplasma fyrir tilfærslu til að tryggja að frumugrunnefnið sé ásættanlegt til framleiðslu á Waskyra.

Truflanir á HIV prófum

Vegna takmarkaðra og stuttra spanna (spans) af sömu erfðaupplýsingum milli lentiveirufærjunnar sem er notuð til að framleiða Waskyra og HIV, geta ákveðin HIV kjarnsýrupróf (NAT) skilað falskt jákvæðri niðurstöðu.

Því er líklegt að sjúklingar sem hafa fengið Waskyra fái jákvæða niðurstöðu á kjarnsýruprófi (polymerase chain reaction, PCR) fyrir HIV vegna innskots forveiru lentiveirufærju, sem leiðir til falskt jákvæðrar niðurstöðu á HIV prófi. Því skal ekki skima fyrir HIV-sýkingu með PCR-prófi hjá sjúklingum sem hafa fengið Waskyra.

Notkun lyfja gegn retróveirum

Sjúklingar eiga ekki að taka lyf gegn retróveirum frá því að minnsta kosti einum mánuði fyrir tilfærslu þar til að minnsta kosti 7 dögum eftir innrennsli Waskyra (sjá kafla 4.5). Ef sjúklingur þarf lyf gegn retróveirum eftir útsetningu fyrir HIV/HTLV, skal fresta því að hefja meðferð með Waskyra meðferð þar til HIV/HTLV „western blot“ greining og mæling á veirumagni í blóði hafa verið framkvæmd 6 mánuðum eftir útsetningu.

Hætta á æxlismyndun vegna innskots (insertional oncogenesis)

Fræðileg hættu er til staðar á hvítblæði og eitlakraðbameini eftir meðferð með Waskyra. Ef grunur leikur á illkynja æxli eða ef það er staðfest, þarf að hafa samband við markaðsleyfishafa til að fá ítarlegar leiðbeiningar um sýnatöku til greiningar á innlimunarstað ferju (ISA) og prófunar á fjölgun klóna (sjá gátlista fyrir þaulskoðun (work up) á illkynja æxlum og samskiptaupplýsingar um markaðsleyfishafa í fræðslu- og öryggisefninu).

Blóð-, líffæra-, vefja- og frumugjöf

Sjúklingar sem fá meðferð með Waskyra mega aldrei gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu. Þessar upplýsingar eru í sjúklingakortinu sem á að afhenda sjúklingnum eftir meðferð.

Eftir gjöf Waskyra

Eftir innrennslið skal fylgja stöðluðum verklagsreglum um meðferð sjúklinga eftir ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna og forverafrumna (HSPC).

Veirumagn fyrir cytómegalóveiru (CMV), Epstein-Barr veiru (EBV), herpes simplex veiru-6 (HSV6) og adenóveiru í útæðablóði verður ákvarðað vikulega með PCR fram að degi +90. Ef niðurstöðurnar eru endurtekið neikvæðar má lengja prófunartímann eftir dag +90. Ef einstaklingurinn mælist jákvæð(ur) fyrir cytómegalóveiru verður fyrirbyggjandi meðferð með gansíklóvíri, valgansíklóvíri eða foscarneti veitt samkvæmt staðbundnum stöðlum.

Fyrirbyggjandi meðferð með rituximabi verður veitt ef einstaklingurinn er EBV-jákvæður fyrir eða eftir genameðferð ef endurtekin aukning á EBV-veirumagni kemur fram, samkvæmt staðbundnum stöðlum.

Halda skal gildum ónæmisglóbúlins G í sermi yfir 5 g/l til þess að koma í veg fyrir hugsanlegar sýkingar í tengslum við verulega gammaglóbínlækkun vegna sjúkdómstengds ónæmisbrests, gjafar rituximabs og formeðhöndlunar.

Geisla skal allar blóðafurðir sem gefa þarf eftir innrennsli Waskyra.

Langtíma eftirfylgni

Gert er ráð fyrir að sjúklingar sem fá Waskyra taki þátt í rannsókn eftir markaðssetningu og hafa skal virkt eftirlit með þeim í allt að 15 ár eftir innrennsli. Meðferðarlæknar skulu gera áætlun um árlegt klínískt mat (þ.m.t. eftirlit með blóðfræðilegum og lífefnafræðilegum þáttum og eftirlit með illkynja sjúkdómum) í samræmi við samþykktu öryggisrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis.

Fræðslu- og öryggisefni

Heilbrigðisstarfsmenn sem koma að meðferð með Waskyra hjá sjúklingum með Wiskott-Aldrich heilkenni, sjúklingar og/eða foreldrar þeirra/umönnunaraðilar fá afhenta fræðslu- og öryggisefni sem ætlað er að auðvelda heilbrigðisstarfsmönnum og sjúklingum, foreldrum/umönnunaraðilum að taka upplýstar ákvarðanir á grundvelli ávinnings og áhættu af Waskyra og til að lágmarka áhættu fyrir sjúklinga.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur 3,5 mg af natríum í hverjum ml.

Hjá fullorðnum getur þetta verið á bilinu 35–560 mg af natríum í hverjum skammti, allt eftir magni lyfsins. Þetta jafngildir 2 til 28% af daglegri hámarksinntöku natríums, sem er 2 g fyrir fullorðna samkvæmt ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Fræðilegt natríuminnihald í lyfinu hjá börnum getur verið á bilinu 2,3 til 56% af daglegri hámarks inntöku fyrir börn samkvæmt ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO), en þetta hlutfall getur verið breytilegt eftir þyngd þeirra, aldri og magni lyfsins.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Hafa þarf í huga milliverkanir tilfærslulyfja og mergbælandi formeðhöndlunarlyfja.

Sjúklingar eiga ekki að nota lyf gegn retróveirum frá því að minnsta kosti einum mánuði fyrir tilfærslu þar til að minnsta kosti 7 dögum eftir innrennsli Waskyra (sjá kafla 4.4).

Lifandi bóluefni

Öryggi ónæmisaðgerða með lifandi veirubóluefnum meðan á meðferð með Waskyra stendur eða að henni lokinni hefur ekki verið rannsakað. Ekki er mælt með bólusetningu með lifandi bóluefnum í 6 vikur áður en formeðhöndlunarlyfið fyrir meðferð með Waskyra er gefið, né heldur eftir meðferð þar til ónæmisfræðilegum bata er náð eftir meðferð með Waskyra.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun Waskyra hjá þunguðum konum. Ekki hafa verið gerðar neinar dýrarannsóknir á eiturverkunum á æxlun eða þroska með etuvetidigene autotemcel.

Staðfesta þarf neikvætt þungunarpróf í sermi áður en hver tilfærslulota er hafin og staðfesta það á ný áður en beinmergseyðandi formeðhöndlun er hafin.

Konur sem geta orðið þungaðar og karlar sem eru færir um að geta barn verða að nota örugga getnaðarvörn frá upphafi tilfærslu og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir beinmergseyðandi formeðhöndlun. Sjá einnig samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lyfin sem notuð eru við tilfærslu, undirbúningsmeðferð og beinmergseyðandi formeðhöndlun.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort Waskyra skilst út í brjóstamjólk eða berst yfir til barns á brjósti. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Hætta á brjóstagjöf meðan á formeðhöndlun og gjöf Waskyra stendur vegna hugsanlegrar hættu sem fylgir formeðhöndlun.

Hafa skal samráð við meðferðarlækninn varðandi ákvörðun um að hafa barn á brjósti eftir meðferð með Waskyra, þar sem vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og hugsanlegar aukaverkanir af völdum Waskyra eða vegna undirliggjandi sjúkdóms.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Waskyra á frjósemi manna. Áhrif á frjósemi karl- og kvendýra hafa ekki verið metin í dýrarannsóknunum. Upplýsingar liggja fyrir um hættu á ófrjósemi með beinmergseyðandi formeðhöndlun. Því er ráðlagt að íhuga möguleika á varðveislu frjósemi fyrir meðferð, svo sem með frystingu sæðis eða eggja, ef mögulegt er.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Waskyra hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hafa þarf í huga áhrif tilfærslu- og formeðhöndlunarlyfja á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Meðferð með Waskyra fer fram eftir læknisfræðileg inn grip, þ.e. söfnun blóðmyndandi stofnfrumna með tilfærslu í útæðablóð með kyrningavaxtarþætti (G-CSF) með plerixafóri, sem síðan er fylgt eftir með blóðfrumuskiljun, undirbúningsmeðferð með rituximabi (einstofna mótefni gegn CD20) og formeðhöndlun með minnkuðum styrkleika, sem öll hafa sína eigin áhættu í för með sér. Þegar lagt er mat á öryggi meðferðar með Waskyra er metið skal taka tillit til öryggis- og lyfjaupplýsinga um lyfin sem notuð eru við tilfærslu útæðablóðs, undirbúningsmeðferð og formeðhöndlun með minnkuðum styrkleika, auk áhættunnar sem tengist genameðferðinni.

Aukaverkanir voru raktar til undirbúningsmeðferðar (þ.m.t. tilfærslu/hvítfrumuskiljunar), formeðhöndlunar og aðstæðna á íkomustað (mjög algengt var að tilkynnt væri um sýkingu tengda búnaði og blæðingu á holleggsvæði).

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi notkunar Waskyra var metið hjá 28 sjúklingum með Wiskott-Aldrich heilkenni. Miðgildi tímalengdar eftirfylgni var 5,67 ár (á bilinu: 0,37–13,26 ár).

Í ljósi þess að þýðið er lítið, gefa aukaverkanirnar í töflunum hér að neðan ekki tæmandi mynd af eðli og tíðni þessara tilvika.

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og eftir tíðni. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$) og algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Tafla 1 Aukaverkanir sem rekja má til tilfærslu/blóðfrumuskiljunar og undirbúningsmeðferðar (G-CSF ± plerixafor, rituximab)

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Aspergillus sýking Inflúensa Þvagfærasýkingar Pseudomonas sýklasótt Ásvelgingarlungnabólga
Blóð og eitlar		Blóðleysi
Ónæmiskerfi		Lyfjaofnæmi
Meltingarfæri	Munnbólga	Kviðverkir Blóðugur niðurgangur Blæðing í efri hluta meltingarvegar Bólga í vörum
Húð og undirhúð		Roði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Sótthiti

Tafla 2 Aukaverkanir sem rekja má til formeðhöndlunar með minnkuðum styrkleika (búsúlfan og flúðarabín)

Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar
Blóð og eitlar		Daufkyrningafæð Blóðsegasmáæðakvilli
Æðar		Lost
Meltingarfæri	Munnbólga	Uppköst Munnangur
Lifur og gall		Bláæðateppusjúkdómur í lifur
Húð og undirhúð		Ofsakláði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Slímhúðarbólga
Rannsóknaniðurstöður		Hækkun lifrarensíma
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Viðbrögð við blóðgjöf

Aukaverkanir á íkomustað sem mjög algengt var að tilkynnt væri um voru: sýkingar tengdar búnaði og blæðing á holleggssvæði.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig í [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun Waskyra úr klínískum rannsóknum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: **Liggur ekki fyrir**, ATC-flokkur: **Liggur ekki fyrir**

Verkunarháttur

Etuvetidigene autotemcel er genameðferð með samgena CD34⁺ blóðmyndandi stofnfrumum og forverafrumum sem hefur verið erfðabreytt *ex vivo*. Samgena CD34⁺ blóðmyndandi stofnfrumum og forverafrumum (HSPC) er safnað úr útæðablóði eftir tilfærslu og þær veiruleiddar með lentiveirufurju (LVV) sem bætir einu eða fleiri eintökum af Wiskott-Aldrich heilkenni (WAS) cDNA (complementary deoxyribonucleic acid) manna inn í genamengi frumunnar þannig að erfðabreyttar frumur geta tjáð starfhæfa WAS próteinið. Þegar erfðabreyttu frumurnar hafa verið gefnar róta þær sig og geta endurnýjað stofn blóðmyndandi hólf. Þessar erfðabreyttu frumur sem innihalda leiðrétt WAS prótein (WASP) sérhæfast og framleiða líffræðilega virka eitifrumu- og mergfrumuforvera en afkomendur þeirra tjá WAS prótein.

Verkun

Verkun Waskyra hefur verið metin í klínískri þróunaráætlun sem felur í sér upplýsingar frá alls 27 þátttakendum sem meðhöndlaðir voru í klínískri rannsókn með ferskri lyfjasamsetningu (n=8), klínískri rannsókn með frosinni (cryopreserved) lyfjasamsetningu (n=10) og sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með fersku lyfjasamsetningunni samkvæmt áætlun um notkun í sérstökum tilvikum (compassionate use program, CUP) og undanþágum frá sjúkrahúsum (HE), sameiginlega vísað til sem áætlunar um aukið aðgengi (expanded access programs, EAP) (HE, n=3; og CUP, n=6).

Rannsókn OTL-103-4

Helstu vísbendingar um verkun koma úr þessari klínísku rannsókn, þar sem 10 sjúklingar voru meðhöndlaðir með etuvetidigene autotemceli. Allir 10 þátttakendurnir luku að minnsta kosti 2 ára eftirfylgni, þar af luku átta þátttakendur 3 ára eftirfylgni. Sex þátttakendur höfðu þegar farið í 5 ára eftirfylgniheimsóknina.

Sjúklingar voru hæfir til þátttöku ef þeir voru með greiningu á WAS sem skilgreint var sem genastökkbreyting og uppfylltu að minnsta kosti eitt af eftirfarandi viðmiðum: a) Alvarleg WAS stökkbreyting, b) Engin tjáning á próteini Wiskott-Aldrich heilkennis (WASP), c) Klínískt skor sem bendir til alvarleika (klínískt Zhu skor ≥ 3) og enginn skyldur gjafi með samsvarandi vefjaflokkasameind manna sem er tiltækur fyrir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (HSCT).

Stökkbreytingin í WAS-geninu var flokkuð sem alvarleg hjá öllum þátttakendum nema einum, þar sem alvarleiki stökkbreytingarinnar var ekki þekktur. Allir þátttakendur höfðu sögu um blæðingar, endurteknar sýkingar og húðsjúkdóma.

Sjúklingar með starfstruflun í marklíffæri, alvarlega virka sýkingu sem svarar ekki meðferð eða annan alvarlegan sjúkdóm eða klínískt ástand, illkynja æxli (nema staðbundið húðkrabbamein) eða skráða sögu um arfgengt krabbameinsheilkenni; afbrigðilegan mergvöxt, frumuferðafræðilegar breytingar sem eru einkennandi fyrir mergrangvaxtarheilkenni og brátt mergfrumuhvítblæði, eða aðra alvarlega blóðsjúkdómar voru útilokaðir frá rannsóknunum.

Sjúklingar sem höfðu áður fengið ósamgena ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna (HSCT), sem höfðu vísbendingar um leifar af gjafafrumum eða fyrri genameðferð, sem og sjúklingar með staðfesta sýkingu af völdum alnæmisveiru (HIV) (jákvætt HIV RNA og/eða mótefni gegn p24) voru útilokaðir frá rannsóknunum.

Niðurstöður

Aðalendapunktur

Aðalendapunkturarnir voru árleg tíðni alvarlegra sýkinga frá 6 til 18 mánuðum eftir genameðferð samanborið við einu ári fyrir genameðferð og árleg tíðni miðlungs- og alvarlegra blæðingartilfella allt að einu ári eftir genameðferð samanborið við einu ári fyrir genameðferð. Tíðni tilvika var áætluð sem fjöldi tilvika á mannárum athugunar.

Alvarlegar sýkingar: Árleg tíðni alvarlegra sýkinga lækkaði úr 2,40 á hvert mannár athugunar (PYO) síðustu 12 mánuðina fyrir innrennsli Waskyra í 0,20 á hvert PYO fyrstu 6–18 mánuðina eftir gjöf Waskyra. Allar alvarlegar sýkingar voru af stigi 3 samkvæmt almenntri iðorðanotkun varðandi aukaverkanir (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE).

Miðlungs- og alvarleg blæðingartilvik: Árleg heildartíðni miðlungs- og alvarlegra blæðingartilvika lækkaði úr 0,90 tilviki á hvert PYO síðustu 12 mánuðina fyrir innrennsli Waskyra í 0,30 tilvik á hvert PYO fyrstu 12 mánuðina eftir gjöf Waskyra. Tilkynnt var um eitt alvarlegt blæðingartilvik (blæðandi niðurgang) á > 3 ára tímabilinu hjá einum sjúklingi.

Aðalaukaendapunktur verkunar:

Heildarlífur: Allir 10 þátttakendurnir voru á lífi með miðgildi eftirfylgnitíma sem nam 5,02 árum (á bilinu 2,32–5,43 ár).

Árleg tíðni alvarlegra sýkinga og miðlungs- og alvarlegra blæðingartilvika 2 og 3 árum eftir meðferð
Árleg tíðni alvarlegra sýkinga lækkaði úr 2,40 á hvert mannár athugunar (PYO) síðustu 12 mánuðina fyrir innrennsli í 0,10 á hvert PYO fyrstu 1–2 árin eftir gjöf og í 0 fyrstu 2–3 árin eftir gjöf Waskyra. Árleg heildartíðni miðlungs- og alvarlegra blæðingartilvika lækkaði úr 0,90 tilvikum á hvert PYO síðustu 12 mánuðina fyrir innrennsli niður í 0,20 tilvik á hvert PYO fyrstu 1–2 árin eftir gjöf Waskyra og 0 tilvik á hvert PYO fyrstu 2–3 árin eftir gjöf Waskyra.

Sambætt greining á öllum meðhöndluðum sjúklingum

Sambætt greining á gögnum úr tveimur klínískum rannsóknum (TIGET-WAS og OTL-103-4) og sjúklingum sem meðhöndlaðir voru í EAP hefur verið framkvæmd til að meta klíníska heildarverkun Waskyra. Þýðið fyrir þessa greiningu tekur til allra 27 þátttakendanna sem voru skráðir og meðhöndlaðir með Waskyra.

Eiginleikar sjúklinga

Í heildarþýðinu fyrir sambættu greininguna var aldur þátttakenda þegar þeir fengu genameðferðina á bilinu 1,0 árs til 35,1 árs. Átján þátttakendur voru < 5 ára og níu voru ≥ 5 ára, þar af voru tveir fullorðnir, báðir skráðir í EAP. Samkvæmt rannsókninni var aldursbilið 1,1 – 12,4 ár í Tiget-WAS rannsókninni, 1–9 ár í OTL-103-4 og 1,4 – 35,1 ár í EAP.

Stökkbreytingin í WAS-geninu var flokkuð sem alvarleg hjá 22 þátttakendum og með óþekktan alvarleika hjá hinum fimm þátttakendum. Tuttugu og sex þátttakendur höfðu alvarleg klínísk einkenni WAS með Zhu-stig ≥ 3,0 við upphaf rannsóknar og einn þátttakandi með vægari klínísk einkenni (Zhu-stig 2,0) greindist með alvarlega WAS- stökkbreytingu.

Gjöf Waskyra

Gefnir skammtar voru á bilinu 7,0 til 31,0 CD34+ frumur 10⁶/kg. Miðgildi skammtsins í TIGET-WAS rannsókninni var lægra en í OTL-103-4 rannsókninni og EAP. Hjá 5 þátttakendum í TIGET-WAS var frumugrunnefnið fyrir genameðferðarlyfið fengið úr beinmergssöfnun. Útæðablóð eftir tilfærslu, sem gaf af sér fleiri frumur, var CD34+ frumugrunnefnið hjá þeim sjúklingum sem eftir voru í TIGET-WAS og í OTL-103-4 rannsókninni og EAP.

Niðurstöður

Aðalendapunktur

Aðalendapunktur sambættu greiningarinnar voru heildarlífur og tíðni alvarlegra sýkinga og tíðni miðlungs- og alvarlegra blæðingartilvika.

Heildarlífur: Í heildina er eftirfylgnitíminn hjá öllum 26 eftirlifandi þátttakendum á bilinu 2,31 til 13,26 ár. Heildarlífunarhlutfall sem nam 96% (95% CI: 82-99%) kom fram eftir meðferð með Waskyra. Einn fullorðinn þátttakandi sem meðhöndlaður var í EAP lést af völdum banvæns alvarlegs meintilviks sem ekki tengdist Waskyra.

Alvarlegar sýkingar: Árleg tíðni alvarlegra sýkinga lækkaði úr 2,00 tilviki á hvert mannrá athugunar (PYO) síðustu 12 mánuðina fyrir Waskyra innrennsli í 0,12 fyrstu 2-3 árin eftir gjöf Waskyra.

Miðlungs- og alvarleg blæðingartilvik: Samanlagt árlegt hlutfall miðlungs- og alvarlegra blæðingartilvika lækkaði úr 2,00 tilviki á hvert mannrá athugunar (PYO) síðustu 12 mánuðina fyrir genameðferð niður í 0,16 tilvik á hvert PYO fyrstu 2-3 árin eftir gjöf Waskyra.

Tafla 3: Samþætt greining: Árlegt hlutfall alvarlegra sýkinga og hlutfall miðlungs- / alvarlegra blæðingartilvika

Alvarlegar sýkingar	Fyrir meðferð (N=27)	6–18 mánuðir (N=26)	1–2 ár (N=26)	2–3 ár (N=26)
Mannrá athugunar	26,99	26,08	25,98	24,97
Fjöldi (%) þátttakenda með alvarlega sýkingu	19 (70,4)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)
Fjöldi alvarlegra sýkinga (hlutfall)	54 (2,001)	4 (0,154)	4 (0,154)	3 (0,120)
95% öryggisbil hlutfallsins	1,5033–2,6110	0,0418–0,3931	0,0419–0,3942	0,0248–0,3511

Miðlungs + alvarleg blæðingartilvik	Fyrir meðferð (N=27)	0–12 mánuðir (N=27)	1–2 ár (N=26)	2–3 ár (N=26)
Mannrá athugunar	26,99	26,35	25,98	24,97
Fjöldi (%) þátttakenda með blæðingartilvik	19 (70,4)	10 (37,0)	3 (11,5)	2 (7,7)
Fjöldi blæðingartilvika (hlutfall)	54 (2,001)	21 (0,797)	4 (0,154)	4 (0,160)
95% öryggisbil hlutfallsins	1,5033–2,6110	0,4933–1,2182	0,0419–0,3942	0,0436, 0,4102

Aukaendapunktur

Varanleg og stöðug rótun (engraftment) genaleiðréttra frumna sást frá einum mánuði eftir staka gjöf af Waskyra og á öllu eftirfylgnitímabilinu eftir meðferð, hjá öllum þátttakendum sem voru metnir (n=26) með eftirfylgnitímabil sem var á bilinu 2 til 9 ár eftir genameðferð. Allir þátttakendur sýndu verulega aukningu á WASP tjáningu í blóðflögum og eítelfrumum, og aukningu á blóðflagnafjölda og bætta virkni T-frumna.

5.2 Lyfjahlvörf

Waskyra er genameðferðarlyf sem samanstendur af samgena frumum sem hefur verið erfðabreytt *ex vivo*. Eðli Libmeldy er þannig að hefðbundnar rannsóknir á lyfjahlvörfum, frásogi, dreifingu, umbroti og brotthvarfi eiga ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Vegna eðlis Waskyra átti staðlað eiturefnafræðilegt mat ekki við og hefðbundnar rannsóknir á stökkbreytandi áhrifum, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska hafa ekki verið gerðar.

Waskyra var metið með tilliti til lyfja- og eiturefnafræðilegra þátta og eiturverkana á erfðafni *in vitro* og *in vivo*. Vegna uppbyggingar WAS lentiveirufurjunnar (LVV) og þörf fyrir samhliða tjáningu

annarra samverkandi próteina er WAS próteinið ekki yfirtjáð, jafnvel þótt afrita fjöldi ferjunnar (VCN) sé mikill. Því hafa engar eiturvekanir sést vegna yfirtjáningar próteina.

Rannsóknir á eiturvekunum voru gerðar *in vivo* með tveimur mismunandi WAS útsláttar (knock-out) músalíkönunum eftir ígræðslu með Lin-frumum sem voru veiruleiddar með WAS lentiveiruferju. Þessar rannsóknir sýndu eðlilega ígræðslu, sérhæfingu og sáningu eítelvefja án klínískra merkja um aukaverkanir, aukna dánartíðni eða sjúklegar breytingar í tengslum við innlimun WAS lentiveiruferju. Hvorugt líkanið sýndi eiturvekanir eða aukna æxlismyndun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Dímetýlsúlfoxíð
Natríumklóríð
Mannaalbúmínlausn

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

6 mánuðir.

Eftir að lyfið hefur þiðnað, að hámarki 2 klukkustundir við stofuhita (20 °C-25 °C). Hámarkstími við stofuhita fyrir lyf sem eru samsett úr 2×10^6 frumum/ml er 45 mínútur.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Waskyra innrennslispoka verður að geyma í gufufasa fljótandi köfnunarefnis (< -130 °C) og þeir verða að haldast frosnir þar til sjúklingurinn er tilbúinn til meðferðar til að tryggja að lífvænar frumur verði gefnar sjúklingnum.

Geymið innrennslispokann/pokana í málmhulstrinu/hulstrunum. Ekki má opna innsigli hlífðarpokans fyrir þíðingu. Ekki má frysta þíðið lyf aftur.

Geymsluskilyrði eftir þíðingu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

50 ml innrennslispoki/-pokar úr etýlenvínýlasetati (EVA) með tveimur aðgengilegum ástungustöðum (spike ports), pökkuðum í EVA hlífðarpoka sem liggja í málmhulstri.

Waskyra er sent frá framleiðslustaðnum í geymslu meðferðarstöðvarinnar í frystiíláti sem notað er til flutnings, sem getur innihaldið mörg málmhulstur sem ætluð eru einum sjúklingi.

Hvert málmhulstur inniheldur einn innrennslispoka með Waskyra.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Flytja verður Waskyra innan aðstöðunnar í lokuðum, óbrjótanlegum og þéttum ílátum.

- Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla Waskyra verða að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (klæðast hönskum, hlífðarfátnaði og augnhlífum) til að forðast hugsanlega dreifingu smitsjúkdóma.
- Waskyra verður alltaf að haldast við $< -130^{\circ}\text{C}$ þar til innihald pokans er þítt fyrir innrennsli.

Skilgreining á skammtinum sem á að gefa

- Gæta þarf vandlega að magni innrennslis í tengslum við aldur og þyngd sjúklingsins. Þegar skammturinn af Waskyra sem á að gefa með innrennsli er meira en einn poki skal tryggja, áður en innrennslið er hafið, að rúmmál lyfsins sem á að gefa með innrennsli sé í samræmi við ráðlagt hámark dímetýlsúlfoxíðs, þ.e. heildarrúmmál dímetýlsúlfoxíðs sem gefið er á að vera $< 1\%$ af áætluðu plasmarúmmáli sjúklingsins. Því skal hámarksrúmmál af Waskyra sem á að gefa vera $< 20\%$ af áætluðu plasmarúmmáli sjúklingsins (sjá kafla 4.4).

Undirbúningur fyrir innrennslið

- Sjúklingur getur átt marga innrennslispoka. Hverjum innrennslispoka er pakkað í hlífðarpoka sem er geymdur innan í málmhulstri.
- Innrennslispokann/-pokana í hlífðarpokanum/-pokunum verður að geyma í málmhulstrinu/-hulstrunum í gufufasa fljótandi köfnunarefnis við $< -130^{\circ}\text{C}$ þar til lyfið er tilbúið til þíðingar og gjafar.
- Gangið úr skugga um að allir innrennslispokarnir séu til staðar og staðfestið að hver og einn innrennslispoki sé ekki útrunninn.

Gátlisti fyrir þíðingu

- Ekki má fjarlægja málmhulstrið úr frysti eða þíða Waskyra fyrr en sjúklingurinn er tilbúinn fyrir innrennslið. Samræma skal tímasetningu þíðingar innrennslispokans/-pokanna sem innihalda Waskyra og innrennslið. Staðfesta skal innrennslistíma fyrir fram og stilla upphafstíma þíðingar þannig að meðferðin sé tilbúin til innrennslis þegar sjúklingurinn er tilbúinn.
- Opnið málmhulstrið og athugið hlífðarpokann og innrennslispokann með tilliti til heilleika þeirra fyrir þíðingu. Ef innrennslispoki hefur orðið fyrir skemmdum skal fylgja staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun efnis sem á uppruna sinn í mönnum og hafa samband við markaðsleyfishafa án tafar.
- Áður en þíðing Waskyra fer fram verður að staðfesta að auðkenni sjúklings samsvari einkvæmum sjúklingaupplýsingum á merkingu umbúðanna og upplýsingablaði lotu (LIS). Waskyra er eingöngu til samgena notkunar. Ekki má þíða eða gefa Waskyra með innrennsli ef upplýsingarnar á sjúklingamerkimiðanum á innrennslispokanum eiga ekki við um sjúklinginn sem á að fá lyfið. Einnig verður að staðfesta heildarfjölda innrennslispoka sem á að gefa með sértæku sjúklingaupplýsingunum á upplýsingablaði lotu (LIS).

Þíðing

- Eftir að innrennslispokinn í innsiglaða hlífðarpokanum hefur verið tekinn varlega úr málmhulstrinu á að þíða hann við 37°C í stýrðu þíðingartæki þar til enginn ís er sýnilegur í innrennslispokanum.
- Þegar þíðingu er lokið á að taka pokann strax úr þíðingartækinu. Til að viðhalda lífvænleika lyfsins er mælt með því að gefa Waskyra tafarlaust eftir að þíðingu er lokið. Lyfjagjöf þarf að vera lokið innan 2 klukkustunda frá þíðingu.
- Hlífðarpokann á að opna varlega til að fjarlægja innrennslispokann sem á að geyma við stofuhita ($20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$) fram að innrennsli. Nuddið innrennslispokann varlega til að dreifa frumunum aftur. Skoðið innihald innrennslispokans til að sjá hvort sýnilegir frumukekkir séu ennþá til staðar. Smáir kekkir af frumuefni eiga að dreifast við varfærna handvirka blöndun. Hristið ekki pokann.

- Ekki má skola, skilja, taka sýni úr og/eða leysa innihald innrennslispokans aftur upp í nýjum miðli fyrir innrennsli.
- Waskyra má ekki geisla vegna þess að geislun gæti gert lyfið óvirkt.
- Ef um er að ræða fleiri en einn innrennslispoka fyrir meðferðarskammt sjúklingsins, skal ljúka gjöf hvers innrennslispoka að fullu áður en byrjað er að þíða næsta poka.

Lyfjagjöf

- Waskyra skal gefa með innrennsli í bláæð um miðlægan bláæðalegg samkvæmt stöðluðum verklagsreglum fyrir lyf til frumumeðferðar á viðkomandi meðferðarstöð.
- Ráðlagður lyfjagjafarbúnaður samanstendur af blóðgjafarsetti með 200 µm síu.
- Gefa skal hvern poka með innrennsli með sjálfstreymi (infusion by gravity) innan 2 klukkustunda frá þíðingu, að meðtöldum hléum meðan á innrennsli stendur, til þess að halda lífvænleika lyfsins í hámarki.
- Hámarkshraði innrennslis er 5 ml/kg/klst. og gefa skal innihald hvers poka á innan við u.þ.b. 30 mínútum.
- Þegar þörf er á fleiri en einum poka af Waskyra skal aðeins þíða einn poka af lyfinu í einu.
- Fylgjast skal náið með sjúklingum sem ekki hafa áður verið útsettir fyrir DMSO. Hafa skal eftirlit með lífsmörkum (blóðþrýstingi, hjartsláttartíðni og súrefnismettun) og því hvort einhver einkenni koma fram í allt að 3 klukkustundir eftir innrennslið.
- Í lok innrennslisins skal skola allt það Waskyra sem eftir er í innrennslispokanum og öllum tengdum slöngum með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn til þess að tryggja að sjúklingurinn fái eins margar frumur og hægt er. Gæta þarf vandlega að innrennslismagni í tengslum við aldur og þyngd sjúklingsins.

Varúðarráðstafanir við förgun lyfsins

- Ónotað lyf og allt efni sem hefur verið í snertingu við Waskyra (fastan og fljótandi úrgang) verður að meðhöndla og farga sem hugsanlega smitandi úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun efnis sem á uppruna sinn í mönnum.

Útsetning fyrir slysni

- Ef útsetning verður fyrir slysni skal fylgja staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun efnis sem á uppruna sinn í mönnum. Vinnuflöt og efni sem hugsanlega hafa komist í snertingu við Waskyra verður að hreinsa með viðeigandi sótthreinsiefni.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Ítalía

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1996/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Waskyra er markaðssett í hverju aðildarríki verður markaðsleyfishafi að komast að samkomulagi við lögbær yfirvöld um innihald og uppsetningu fræðsluefnis fyrir foreldra/umönnunaraðila og heilbrigðisstarfsmenn, útfærslu á takmarkaðri ávísun lyfsins og samþykkiseyðublað fyrir stýrðan aðgang/lyfið, þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingarfyrirkomulag og alla aðra þætti áætlunarinnar.

Fræðslu- og öryggisráðgjöfinni fyrir heilbrigðisstarfsmenn er ætlað að útskýra mikilvæga áhættu af völdum Waskyra fyrir heilbrigðisstarfsmönnum með leiðbeiningum um hvernig hægt sé að lágmarka áhættuna, þ.m.t. hugsanlega hættu á hvítblæði/eitlakrabbameini eða illkynja æxlum í föstum líffærum og nauðsyn þess að hafa eftirlit með sjúklingum sem fá meðferð m.t.t. teikna og einkenna um krabbameinsvaldandi umbreytingu, hvítblæði eða eitlakrabbamein eða illkynja æxli í föstum líffærum og hugsanlegrar hættu á ígræðslubresti og gera þá meðvitaða um mikilvægi eftirlits og langtíma eftirfylgni.

Hvað varðar foreldra/forráðamenn þá gefur fræðsluefnið til kynna til hvaða aðgerða skuli gripið og hvenær og hvernig þeir eigi að hafa samband við sérfræðilækninn ef upp koma aukaverkanir, einkenni eða áhyggjuefni, hvernig tilkynna skuli aukaverkanir lyfja og mikilvægi reglulegs eftirlits og langtíma eftirlits.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarríki þar sem Waskyra er markaðssett verði innleitt kerfi sem miðar að því að stýra dreifingu þess umfram það eftirlit sem tryggt er með hefðbundnum aðgerðum til að lágmarka áhættu.

Uppfylla þarf eftirfarandi skilyrði áður en lyfinu er ávísað, framleitt, dreift og notað:

- Waskyra verður aðeins fánlegt í gegnum meðferðarstöðvar sem hafa fengið fullgildingu frá markaðsleyfishafa til að tryggja rekjanleika frumna sjúklingsins og framleiddra lyfja á milli meðferðarsjúkrahússins og framleiðslustaðarins.
- Waskyra verður gefið á sérhæfðri ígræðslustöð af læknum með fyrri reynslu af meðferð og meðhöndlun sjúklunga með Wiskott-Aldrich heilkenni og notkun samgena CD34+ *ex vivo* genameðferðarlyfja.
- Áður en meðferð er hafin þarf að framvísa útfylltu samþykkiseyðublaði fyrir lyfið.
- Val á meðferðarstöðvum verður unnið í samvinnu við heilbrigðisyfirvöld á landsvísi eftir því sem við á.
- Heilbrigðisstarfsmenn munu fá þjálfun í fræðslu- og öryggisráðgjöf fyrir lækna sem hluta af fullgildingarferli stöðvarinnar.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, sem gerð er eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til að greina frekar langtímaöryggi og verkun Waskyra hjá sjúklingum 6 mánaða og eldri með Wiskott-Aldrich heilkenni (WAS) sem eru með stökkbreytingu í WAS geninu, þar sem ígræðsla blóðmyndandi stofnfruma er viðeigandi og enginn hentugur skyldur gjafi fyrir blóðmyndandi stofnfrumur með samsvarandi vefjaflokkasameind manna er tiltækur, skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður inngripsrannsóknar eftir veitingu markaðsleyfis samkvæmt samþykkttri rannsóknaráætlun.	Lokaskýrsla rannsóknar (CSR): 31. desember 2046

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MÁL MHULSTUR

1. HEITI LYFS

Waskyra $2-10 \times 10^6$ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa
etuvetidigene autotemcel (CD34⁺ frumur)

2. VIRK(T) EFNI

Þetta lyf inniheldur blóðfrumur úr mönnum.

Hver innrennslispoki sem er ætlaður ákveðnum sjúklingi inniheldur etuvetidigene autotemcel í lotuháðum styrkleika af samgena CD34⁺ frumuríkum stofni sem inniheldur blóðmyndandi stofnfrumur og forverafrumur (HSPC) sem hafa verið veiruleiddar *ex vivo* með því að nota lentiveiruferju sem kóðar fyrir Wiskott-Aldrich heilkennis (WAS) geninu hjá mönnum.

Hver 10-20 ml innrennslispoki inniheldur $2-10 \times 10^6$ frumur/ml

3. HJÁL PAREFNI

Inniheldur einnig dímetýlsúlfoxíð, mannaalbúmínlausn og natríumklóríð. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJA FORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa

Einn innrennslispoki með 10-20 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu til samgena notkunar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Geymsluþol eftir þíðingu: 2 klukkustundir við stofuhita (20 °C-25 °C)

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið frosið (< -130 °C). Geymið innrennslispokann í málmhulstrinu þangað til hann er tilbúinn til þíðingar og lyfjagjafar. Ekki má opna innsigli hlífðarpokans fyrr en eftir þíðingu. Má ekki frysta aftur eftir þíðingu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Ónotuðu lyfi eða úrgangi verður að farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangs úr efni sem á uppruna sinn í mönnum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Ítalía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1996/001

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

DIN:
Auðkennisnr. COI:
SEC:
Lot:
Auðkennisnr. poka:

Sjá upplýsingablað lotu varðandi fjölda innrennslispoka og CD34⁺ frumna í hverjum poka fyrir þennan sjúkling.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

HLÍÐARPOKI

1. HEITI LYFS

Waskyra $2-10 \times 10^6$ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa
etuvetidigene autotemcel (CD34⁺ frumur)

2. VIRK(T) EFNI

Þetta lyf inniheldur blóðfrumur úr mönnum.

Hver innrennslispoki sem er ætlaður ákveðnum sjúklingi inniheldur etuvetidigene autotemcel í lotuháðum styrkleika af samgena CD34⁺ frumurikum stofni sem inniheldur blóðmyndandi stofnfrumur og forverafrumur (HSPC) sem hafa verið veiruleiddar *ex vivo* með því að nota lentiveiruferju sem kóðar fyrir Wiskott-Aldrich heilkennis (WAS) geninu hjá mönnum.

Hver 10-20 ml innrennslispoki inniheldur $2-10 \times 10^6$ frumur/ml

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig dímetýlsúlfoxíð, mannaalbúmínlausn og natríumklóríð.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa

Einn innrennslispoki með 10-20 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu til samgena notkunar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

Geymsluþol eftir þíðingu: 2 klukkustundir við stofuhita (20 °C – 25 °C)

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið frosið (< -130 °C). Geymið innrennslispokann í málmhulstrinu þangað til hann er tilbúinn til þíðingar og lyfjagjafar. Ekki má opna hlífðarpokann fyrr en eftir þíðingu. Má ekki frysta aftur eftir þíðingu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Þetta lyf inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Ónotuðu lyfi eða úrgangi verður að farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangs úr efni sem á uppruna sinn í mönnum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Ítalía

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1996/001

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

DIN:
Auðkennisnr. COI:
SEC:
Lot:
Auðkennisnr. poka:

Sjá upplýsingablað lotu varðandi fjölda innrennslispoka og CD34⁺ frumna í hverjum poka fyrir þennan sjúkling.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**INNRENNSLISPOKI****1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Waskyra $2-10 \times 10^6$ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa
etuvetidigene autotemcel (CD34⁺ frumur)
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

Geymslupól eftir þíðingu: 2 klukkustundir við stofuhita (20 °C – 25 °C)

4. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot:

DIN:

SEC:

Auðkennisnr. poka:

Auðkennisnr. COI:

Sjá upplýsingablað lotu varðandi fjölda innrennslispoka og CD34⁺ frumna í hverjum poka fyrir þennan sjúkling.

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

10-20 ml af frumuördreifunni í hverjum poka.

6. ANNÐ

Eingöngu til samgena notkunar.

UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á UPPLÝSINGABLAÐI LOTU SEM FYLGIR MEÐ HVERRI SENDINGU FYRIR EINN SJÚKLING

1. HEITI LYFS

Waskyra $2-10 \times 10^6$ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa etuvetidigene autotemcel (CD34⁺ frumur)

2. VIRK(T) EFNI

Samgena CD34⁺ frumuríkur stofn sem inniheldur blóðmyndandi stofnfrumur og forverafrumur (HSPC) sem hafa verið veiruleiddar *ex vivo* með því að nota lentiveirufurju sem kóðar fyrir Wiskott-Aldrich heilkennis (WAS) geninu hjá mönnum.

3. INNIHALD EFTIR ÞYNGD, RÚMMÁLI EÐA EININGU OG SKAMMTAR LYFSINS

UPPLÝSINGAR UM AFHENTA/R LOTU/R

Eftirfarandi lotur eru innifaldar í sendingunni:

Lotunúmer	Auðkennisnr. poka	Rúmmál innrennslislyfs, ördreifu (ml)	Styrkleiki ($\times 10^6$ frumur/ml)	Heildarfjöldi CD34 ⁺ frumna ($\times 10^6$)	Fyrningardagsetning (DD-MM-ÁÁÁÁ)

Heildarfjöldi poka:

Heildarfjöldi CD34⁺ frumna ($\times 10^6$):

Afhentur skammtur (reiknaður út frá þyngd sjúklingsins við frumusöfnun) er:

$\times 10^6$ CD34⁺ frumur/kg

Lágmarks ráðlagður skammtur af Waskyra sem gefa á er 7×10^6 CD34⁺ frumur/kg. Í klínískum rannsóknum hafa verið gefnir skammtar allt að 31×10^6 CD34⁺ frumur/kg.

Meðferðarlæknir á að ákvarða **skammtinn sem á að gefa** út frá heildarfjölda CD34⁺ frumna sem afhentar eru, þyngd sjúklingsins við meðferð og þeirri staðreynd að allir pokar sem notaðir eru skuli gefnir í heild sinni.

Þegar þörf er á fleiri en einum poka af Waskyra skal tryggja, áður en innrennslið er hafið, að rúmmál lyfsins sem á að gefa með innrennsli sé í samræmi við ráðlagt **hámark DMSO**, þ.e. heildarrúmmál DMSO sem gefið er á vera $< 1\%$ af áætluðu plasmarúmmáli sjúklingsins.

Hámarksrúmmál af Waskyra sem gefa skal á því að vera < 20% af áætluðu plasmarúmmáli sjúklingsins.

4. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

5. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Geyma skal skjalið og hafa það aðgengilegt þegar gjöf Waskyra er undirbúin.

Eingöngu til samgena notkunar.

6. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

LEIÐBEININGAR UM GEYMSLUN OG NOTKUN

Geymið og flytjið frosið (< -130 °C). Geymið innrennslispokann í málmhulstrinu þangað til hann er tilbúinn til þíðingar og lyfjagjafar. Ekki má opna innsigli hlífðarpokans fyrr en eftir þíðingu. Má ekki frysta aftur eftir þíðingu.

Geymsluþol: 6 mánuðir við < -130°C. Geymsluþol eftir þíðingu: 2 klukkustundir við stofuhita (20°C – 25 °C)

7. FYRNINGARDAGSETNING OG AÐRAR SÉRSTAKAR UPPLÝSINGAR UM LOTU

Upplýsingar eru gefnar í töflunni í kafla 3 hér að ofan.

8. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Þetta lyf inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Ónotuðu lyfi eða úrgangi verður að farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangs úr efni sem á uppruna sinn í mönnum.

9. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Auðkennisnr. COI:

Þyngd við fyrstu söfnun (kg):

DIN:

SEC:

10. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA

Fondazione Telethon ETS

Via Varese 16/B

00185 Rome

Ítalía

11. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1996/001

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling eða umönnunaraðila

Waskyra 2-10 × 10⁶ frumur/ml innrennslislyf, ördreifla etuvetidigene autotemcel

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú (eða barnið) byrjið að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn mun afhenda þér sjúklingakort sem inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar um meðferð þína með Waskyra. Lestu það vandlega og fylgdu leiðbeiningunum sem koma þar fram.
- Hafðu sjúklingakortið ávallt meðferðis og þegar þú ferð til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins eða ef þú ferð á sjúkrahús áttu alltaf að sýna sjúklingakortið.
- Upplýsingarnar í þessu fylgiseðli eru ætlaðar þér eða barninu – en í fylgiseðlinum mun aðeins standa „þú“.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Waskyra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Waskyra
3. Hvernig nota á Waskyra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Waskyra
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Waskyra og við hverju það er notað

Waskyra er genameðferðarlyf sem inniheldur virka efnið etuvetidigene autotemcel. Genameðferð virkar þannig að gen er sent inn í líkamann til að leiðrétta erfðagalla. Þetta lyf er sérstaklega búið til fyrir þig, úr þínum eigin blóðmyndandi frumum.

Waskyra er notað til að meðhöndla alvarlegt ástand sem kallast Wiskott-Aldrich heilkenni (WAS) hjá einstaklingum 6 mánaða og eldri sem eru með stökkbreytingu í WAS geninu og þar sem ígræðsla blóðmyndandi stofnfrumna (HSC) er viðeigandi, og þegar engin hentug samsvörun er til staðar hjá fjölskyldumeðlimi fyrir gjöf á blóðmyndandi stofnfrumum til ígræðslu. Blóðmyndandi stofnfrumur eru óþroskaðar frumur sem geta þróast í allar gerðir blóðfrumna, þar á meðal hvít blóðkorn, rauð blóðkorn og blóðflögur (þættir sem hjálpa blóðinu að storkna).

Einstaklingar með Wiskott-Aldrich heilkenni hafa stökkbreytingu (breytingu) í geninu sem gefur fyrirmæli um að framleiða WAS-próteinið. WAS-próteinið hjálpar til við hreyfingu og rétta starfsemi hvítra blóðkorna til að þau geti barist gegn sýkingum og hjálpar til við rétta myndun blóðflagna til að þær geti stöðvað blæðingar. Stökkbreyting í geninu leiðir til þess að WAS-próteinið er gallað eða það vantar. Þetta getur leitt til lífshættulegra fylgikvilla eins og blæðinga og sýkinga.

Waskyra er framleitt með þínum eigin blóðmyndandi stofnfrumum sem er breytt í rannsóknarstofu með því að nota veiru. Þessari veiru hefur verið breytt þannig að hún getur ekki dreifst um líkamann en getur borið rétt eintak af WAS-geninu inn í blóðmyndandi stofnfrumur. Síðan eru breyttu

blóðmyndandi stofnfrumurnar gefnar sjúklingnum á ný með innrennsli (dreypi) og þær geta þá myndað blóðfrumur sem geta framleitt WAS-próteinið, sem búist er við að muni laga sjúkdóminn.

Leitaðu til læknisins ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig Waskyra virkar eða hvers vegna þessu lyfi hefur verið ávísað.

2. Áður en byrjað er að nota Waskyra

Ekki má nota Waskyra

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir einhverju af innihaldsefnum lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef þú heldur að þú gætir verið með ofnæmi skaltu leita ráða hjá læknum.
- ef þú hefur áður fengið genameðferð úr blóðmyndandi stofnfrumum eða ósamgena ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma (HSC) með vísbendingum um frumuleifar úr gjafa.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Áður en byrjað er að nota Waskyra

Læknirinn mun:

- Athuga lungu, hjarta, nýru, lifur, heila, húð, skjaldkirtil, sem og lífsmörk eins og blóðþrýsting. Almenn læknisskoðun er nauðsynleg áður en meðferð er hafin.
- Leita að merkjum um sýkingu. Meðhöndla þarf allar sýkingar áður en þér er gefið Waskyra.
- Athuga hvort þú sért með lifrabólgu B, lifrabólgu C, sýkingu af völdum T-eitilfrumusækinna veira (human T-cell lymphotropic virus, HTLV), HIV eða berfryminga (mýkóplasma). Ef þú ert með virka sýkingu af völdum einhvers af þessum orsakavöldum er hugsanlegt að hætt verði við meðferðina með Waskyra eða henni verði frestað.
- Athuga beinmerginn til að ganga úr skugga um að þú sért ekki með merki um hvítblæði eða afbrigðilegan mergvöxt (ástand þar sem beinmergurinn framleiðir ekki nægilega mörg heilbrigð blóðkorn eða blóðflögur). Ef þú ert með merki um þessa sjúkdóma er hugsanlegt að það komi í veg fyrir að þú getið fengið meðferð með Waskyra.

Fyrir meðferð með Waskyra

- Áður en þér er gefið Waskyra er það prófað til að ganga úr skugga um að engar smitandi örverur séu til staðar, þar sem fræðileg hættu á sýkingu er fyrir hendi. Læknar og hjúkrunarfræðingar munu fylgjast með einkennum um sýkingu meðan á innrennslinu stendur, svo sem hita, kuldahrolli, svita, þreytu, hálsbólgu o.s.frv. og veita meðferð ef þörf krefur. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú finnur fyrir einkennum.

Þegar Waskyra er gefið

- Geyma þarf upplýsingar um lyf sem byggja á frumum eins og Waskyra í 30 ár á sjúkrahúsinu. Upplýsingarnar sem geymdar verða eru nafn þitt og lotunúmer Waskyra sem þér var gefið.

Eftir meðferð með Waskyra

- Eftir að þú færð Waskyra verður fylgst reglulega með þér með blóðprufum. Þær munu fela í sér mælingar á mótefnum sem kallast *ónæmisglóbúlín*, í blóðinu. Ef lítið ónæmisglóbúlín er í blóðinu gætirðu þurft að fá uppbótarmeðferð með ónæmisglóbúlíni. Læknirinn mun ræða þetta við þig ef þörf krefur.
- Hugsanlega verða þér gefin sýkingalyf (gegn bakteríum, sveppum, veirum) til að koma í veg fyrir og meðhöndla sýkingar, sérstaklega á tímabilinu þegar daufkyrningafæð er til staðar eftir

formeðhöndlun. Meðan á sjúkrahusinnlögn stendur skal viðhafa smitvarnir og einangrun samkvæmt gildandi stöðlum.

- Veirumagn fyrir cytómegalóveiru, Epstein-Barr veiru, herpes simplex veiru og adenóveiru í útæðablóði verður ákvarðað vikulega fram að degi +90. Ef niðurstöðurnar eru endurtekið neikvæðar má lengja prófunartímann eftir dag +90. Ef þú mælist jákvæð(ur) fyrir CMV verður fyrirbyggjandi meðferð með gansíklóvíri, valgansíklóvíri eða foskarneti veitt samkvæmt staðbundnum stöðlum.
- Þú gætir fengið verulega fækkun frumna í blóði, þar á meðal verulega fækkun daufkyrninga í nokkrar vikur eftir formeðhöndlun og Waskyra innrennsli. Því þarf að hafa eftirlit með því framkvæma blóðkornatalningu reglulega í að minnsta kosti 6 vikur eftir innrennslið, eða þar til blóðkornamyndun er orðin eðlileg og sýkingar hafa verið meðhöndlaðar samkvæmt stöðluðum leiðbeiningum og lækisfræðilegu mati. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú finnur fyrir þreytu og máttleysi, sýkingum og ef þú færð auðveldlega marbletti og blæðingar. Veita skal stuðningsmeðferð með geisluðu rauðkornaþykknir og blóðflögum í samræmi við lækisfræðilegt mat og starfshætti stofnunarinnar.
- Ígræðslubrestur er mögulega mikilvæg hættu eftir innrennsli með Waskyra. Ef daufkyrningafæð er viðvarandi skal hefja gjöf á vaxtarþætti (kyrningavaxtarþætti, G-CSF) til að örva beinmerginn eða fyrir samkvæmt lækisfræðilegu mati. Ef ígræðslubrestur og lítið magn daufkyrninga eru viðvarandi þrátt fyrir notkun á kyrningarvaxtarþætti, er mælt með gjöf á samgena varastofnfrumunum sem hafa ekki verið veiruleiddar.
- Eftir meðferðina gætir þú verið beðin(n) um að samþykkja eftirfylgni í allt að 15 ár til að auka skilning á langtímaáhrifum Waskyra.
- Ef þú þarft á blóðgjöf að halda fyrir og eftir gjöf Waskyra þurfa blóðafurðirnar sem þú færð að vera geislaðar. Þetta þýðir að hvítum blóðkornum, sem kallast eítillfrumur, hefur verið fækkað til að lágmarka hættu á viðbrögðum við blóðgjöfinni. Læknirinn mun fylgjast með þér með tilliti til viðbragða við blóðgjöfinni.
- Að koma nýju geni fyrir í stofnfrumum getur aukið hættuna á blóðkrabbameini eins og hvítblæði (krabbamein í hvítum blóðkornum) og eítlakrabbameini (krabbamein í eítillfrumum, hvítum blóðkornum sem taka þátt í vörnum líkamans). Þrátt fyrir að engar vísbendingar um þetta hafi komið fram í klínískum rannsóknum hingað til, er þetta samt mögulegt vegna eðlis lyfsins. Eftir meðferðina mun læknirinn fylgjast með þér með tilliti til einkenna um hvítblæði, eítlakrabbamein eða illkynja æxla í föstum líffærum.
- Waskyra er framleitt með því að nota hluta af veiru sem hefur verið breytt þannig að hún getur ekki valdið sýkingu. Þetta getur valdið falskt jákvæðri niðurstöðu á HIV-prófi. Hægt er að nota sértækari prófanir til að útiloka HIV-smit ef þörf krefur.
- Virka efnið í Waskyra getur skilist tímabundið út í blóði, sæði, brjóstamjólki eða líkamsúrgangi með ferli sem kallast losun (shedding). Að lokinni meðferð með Waskyra geturðu því ekki gefið blóð, blóðhluta (plasma), líffæri, vefi eða frumur.

Þegar ekki er hægt að ljúka meðferð með Waskyra

Ekki er víst að framleiðsla Waskyra verði árangursrík ef magn stofnfrumna sem safnað er úr blóðinu er ekki nægilegt eða ef erfiðleikar koma upp við framleiðslu lyfsins eftir að stofnfrumum hefur verið safnað. Í slíku tilviki gætir þú verið beðin(n) um að endurtaka stofnfrumusöfnunina, ef það er mögulegt, eða boðin önnur meðferð.

Fyrir gjöf Waskyra verður gefið formeðhöndlunarlyf til að fjarlægja frumur úr beinmerg og skapa þannig rými fyrir erfðabreyttu stofnfrumurnar í Waskyra til að festa sig (*rótast*) í beinmerginn.

Ef ekki er hægt að gefa Waskyra eftir að þú hefur fengið formeðhöndlunarlyfið, eða ef breyttu stofnfrumurnar festa sig ekki í líkamanum, gæti læknirinn gefið þér innrennsli með úrlausnarfrumum úr áður teknu varasýni (sjá einnig kafla 3, „*Hvernig Waskyra er gefið*“). Úrlausnarfrumurnar hafa ekki virka WAS-geinið í sér og munu ekki framleiða WAS-próteinið. Hafið samband við lækninn til að fá frekari upplýsingar.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Waskyra hjá sjúklingum yngri en 6 mánaða. Engar upplýsingar liggja fyrir og ekki má gefa Waskyra sjúklingum yngri en 6 mánaða.

Notkun annarra lyfja samhliða Waskyra

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

- Þú skalt ekki taka nein lyf við HIV-sýkingu frá að minnsta kosti einum mánuði áður en þú færð tilfærslulyfin eða blóðsýni eru tekin þar til að minnsta kosti 7 dögum eftir innrennsli Waskyra, þar sem þessi lyf gætu haft áhrif á framleiðslu og fyrstu virkni Waskyra.
- Þú mátt hvorki fá bólu efni sem kallast **lifandi bólu efni** í 6 vikur áður en þú færð formeðhöndlunarlyfið til að undirbúa þig fyrir Waskyra meðferðina, né eftir meðferðina á meðan ónæmiskerfið (varnarkerfi líkamans) er að jafna sig.

Akstur og notkun véla

Waskyra hefur engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Meðganga og brjóstagjöf

Ekki má veita þessa meðferð á meðgöngu vegna hugsanlegra áhrifa af formeðhöndlunarlyfinu. Áhrif Waskyra á þungaðar konur eru ekki þekkt. Ráðfærðu þig við lækninn varðandi meðgöngu eftir að þú hefur fengið Waskyra.

Ef þú ert þunguð eða heldur að þú gætir verið þunguð eftir meðferð með Waskyra, skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn.

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð þarftu að gangast undir þungunarpróf áður en þú byrjar að taka tilfærslu- og formeðhöndlunarlyfin til að tryggja að þú sért ekki þunguð.

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð eða karlmaður sem ert fær um að geta barn, verður þú að nota örugga getnaðarvörn frá upphafi tilfærslumeðferðar og í að minnsta kosti 6 mánuði eftir að þú færð Waskyra. Ráðfærðu þig við lækninn varðandi viðeigandi aðferðir til getnaðarvarnar.

Brjóstagjöf

Hætta skal brjóstagjöf meðan á formeðhöndlun stendur vegna hugsanlegra áhrifa af formeðhöndlunarlyfinu. Ekki er vitað hvort innihaldsefni Waskyra geta borist í brjóstamjól.

Læknirinn mun ræða við þig um ávinning brjóstagjafar fyrir barnið samanborið við hugsanlega áhættu af meðferðinni.

Frjósemi karla og kvenna

Hugsanlegt er að þú getir ekki orðið þunguð eða getið barn eftir að þú hefur fengið formeðhöndlunarlyfið. Þú skalt ræða valkosti þína við lækinn fyrir meðferð. Þeir geta falið í sér geymslu á efni til æxlunar (til dæmis eggjum eða sæði) til að nota síðar.

Waskyra inniheldur natríum og dímetýlsúlfoxíð (DMSO)

Lyfið inniheldur 35-560 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum skammti. Þetta jafngildir 2% til 28% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna. Minnka skal ráðlagðan hámarksskammt af natríum, sem er 2 g/dag fyrir fullorðna, með tilliti til orkuþarfar barna samanborið við fullorðna.

Lyfið inniheldur 55 mg/ml af DMSO (efni sem notað er til að varðveita frosnar frumur) sem getur valdið skyndilegum, alvarlegum ofnæmisviðbrögðum. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn þurfa að fylgjast vel með þér með tilliti til hugsanlegra viðbragða meðan á innrennslinu stendur og á klukkustundar fresti í 3 klst. eftir innrennslið.

3. Hvernig Waskyra er framleitt og notað

Þar sem Waskyra er framleitt úr þínum eigin blóðmyndandi stofnfrumum verður blóði til að framleiða lyfið safnað úr þér u.þ.b. 2 til 3 mánuðum fyrir meðferð. Hægt er að safna stofnfrumum úr blóði sem er tekið úr bláæð. Hafðu samband við lækinn til að fá frekari upplýsingar.

Þegar stofnfrumum er safnað úr blóðinu:

- Þú munt fá tvær tegundir lyfja áður en þér er gefið Waskyra:
 - **tilfærslulyf**, til að flytja blóðstofnfrumurnar úr beinmergnum út í blóðrásina
 - **formeðhöndlunarlyf**, til að rýma til í beinmergnum fyrir nýju stofnfrumurnar sem þér verða gefnar

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlum þessara lyfja.

(Sjá kafla 3 „*Hvernig Waskyra er framleitt og notað*“ og kafla 4 „*Hugsanlegar aukaverkanir*“ til að fá frekari upplýsingar um þessi lyf, þ.m.t. hugsanlegar aukaverkanir).

- Blóðstofnfrumunum verður safnað úr miðlægum bláæðalegg sem settur verður upp tímabundið. Miðlægur bláæðaleggur er þunn, sveigjanleg slanga sem læknir setur inn í stóra bláæð til að fá aðgang að blóðrásinni. Öðrum æðalegg verður komið fyrir áður en formeðhöndlunin er hafin til að hægt sé að gefa innrennsli með Waskyra og öðrum lyfjum og til að taka blóðprufur fyrir rannsóknir. Aukaverkanir eins og sýkingar og blæðingar geta komið fram þegar æðaleggur er settur upp, en það gerist þó ekki hjá öllum. Læknirinn og hjúkrunarfræðingar munu fylgjast með hugsanlegum fylgikvillum.
- Fyrst er þér gefið svokallað „tilfærslulyf“ til að flytja blóðstofnfrumurnar úr beinmergnum út í blóðrásina (sjá kafla 2 „*Varnaðarorð og varúðarreglur*“).
- Síðan er hægt að safna blóðstofnfrumunum með tæki sem aðskilur blóðhluta (*blóðfrumuskilju*). Það getur tekið meira en einn dag að safna nægilega mörgum blóðstofnfrumum til að framleiða Waskyra.

Stofnfrumunum sem safnað er úr blóðinu verður skipt í:

- **Varasýnið**, sem verður fryst og geymt, verður gefið sem úrlausnarstofnfrumur ef ekki er hægt að gefa Waskyra eða ef það virkar ekki (sjá „*Þegar ekki er hægt að ljúka meðferð með Waskyra*“ í kafla 2).

- **Meðferðarsýnið**, sem verður afhent framleiðandanum til að framleiða Waskyra með því að setja virkt eintak af WAS-geninu inn í stofnfrumurnar í sýninu.

Hvernig Waskyra er gefið

- Waskyra verður gefið á viðurkenndri meðferðarstöð og af læknum sem eru þjálfaðir í notkun þessarar tegundar lyfja.
- Waskyra er gefið með dreypi (innrennsli) í bláæð í gegnum miðlægan bláæðalegg. Hugsanlega verður gefinn fleiri en einn poki af lyfinu.
- Læknarnir munu athuga að staðfest sé að allir Waskyra innrennslispokarnir séu gerðir úr þínu eigin sýni.
- Waskyra er meðferð í eitt skipti. Þér verður ekki gefið það aftur.

Hvenær	Hvað gerist	Hvers vegna
Um það bil 2 mánuðum fyrir innrennsli Waskyra	Tilfærslulyf eru gefin með inndælingu undir húð í 4 til 6 daga	Til að flytja blóðstofnfrumurnar úr beinmergnum út í blóðrásina
Um það bil 2 mánuðum fyrir innrennsli Waskyra	Tilfærslublóði er safnað á 2 til 3 dögum	Til að fá fram blóðstofnfrumur til að framleiða Waskyra. Hluti af stofnfrumunum sem safnað er verður geymdur sérstaklega til að nota sem úrlausnarfrumur ef þörf krefur.
Um það bil 3 vikum fyrir innrennsli Waskyra	Lyf sem kallast rituximab er gefið einu sinni í bláæð í gegnum æðalegginn	Til að draga úr fjölda hvíttra blóðkorna sem framleiða mótefni sem beinast að líkamanum og hjálpa til við myndun genaleiðréttra frumna eftir innrennsli Waskyra.
5 dögum fyrir innrennsli Waskyra	Tvö formeðhöndlunarlyf (búsúlfan og flúdarabín) eru gefin í 2–3 daga á sjúkrahúsi, í æð í gegnum æðalegginn.	Til að undirbúa beinmerginn fyrir meðferð. Þessi lyf eyðileggja frumur í beinmerg, þannig að hægt er að skipta þeim út fyrir genaleiðréttu frumurnar í Waskyra.
15 til 30 mínútum fyrir innrennsli Waskyra	Lyf sem kallast andhistamín getur verið gefið	Til að koma í veg fyrir ofnæmisviðbrögð við innrennslinu
Upphaf Waskyra innrennslis	Waskyra er gefið með dreypi (innrennsli) í æð. Þetta verður gert á sjúkrahúsi og tekur um 30 mínútur fyrir hvern innrennslispoka. Fjöldi poka er breytilegur eftir sjúklingum.	Til að dæla stofnfrumum sem innihalda rétta WAS-geníð inn í blóðrásina sem mun flytja þær til beinmergsins.
Eftir innrennsli Waskyra	Þú verður á sjúkrahúsinu í u.þ.b. 4–8 vikur	Til að jafna þig. Fylgst verður með þér til að kanna hvort meðferðin virki og hvort hægt sé að meðhöndla allar aukaverkanir, þangað til læknirinn er viss um að það sé óhætt fyrir þig að fara af sjúkrahúsinu.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Í klínískum rannsóknum sem gerðar voru með Waskyra hafa engar aukaverkanir verið tengdar lyfinu sjálfu. Hins vegar geta meðferðir og lyf sem nauðsynleg eru fyrir lyfjagjöfina, ásamt sjúkdómsástandi þínu, valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir — leitið tafarlaust lækniðstoðar

Leitið tafarlaust lækniðstoðar ef þið takið eftir einhverju af eftirfarandi (geta verið alvarleg):

Blanda af einhverjum af eftirfarandi einkennum: hiti ($\geq 38^\circ\text{C}$), kuldahrollur, hósti, mæði, hraður hjartsláttur, ringlun, mikil vanlíðan. Þetta getur bent til alvarlegra sýkinga (þar á meðal aspergillus sýkingar), sýklasóttar (þar á meðal pseudomonas sýklasóttar) eða ásvelgingarlungnabólgu — leitið tafarlaust lækniðstoðar.

Óvenjulegir marblettir eða blæðingar, fól húð, mikil þreyta, ringlun, minnkuð þvaglát eða þrútnir fótleggir/ökklar getur verið vísending um blóðtappa í litlum æðum, svokallaðan „blóðsegasmáæðakvilla“ — leitið tafarlaust á bráðamóttöku.

Blanda af maga-/kviðverkjum, þrota, skyndilegri þyngdaraukningu, gulnun húðar eða augna (gulu) og dökku þvagi bendir til alvarlegs lifrarsjúkdóms (bláæðateppusjúkdóms í lifur) sem getur komið fram eftir gjöf formeðhöndlunarlyfja — hafið tafarlaust samband við lækni.

Blæðing í efri hluta meltingarvegar: uppköst á blóði eða efni sem líkist kaffikorg; svartar, tjörukenndir hægðir; yfirliðstilfinning eða sundl — leitið tafarlaust lækniðstoðar.

Alvarleg ofnæmisviðbrögð, sem geta falið í sér lost: útbrot eða ofsakláð, kláði, roði, bólga í vörum, andliti, tungu eða hálsi, hvæsandi öndun eða öndunarerfiðleikar, sundl eða yfirlið — leitið tafarlaust á bráðamóttöku.

Viðbrögð við blóðgjöf (meðan á blóðgjöf stendur eða að henni lokinni): hiti eða kuldahrollur, mæði, verkir í brjósti/baki, dökkt þvag — leitið tafarlaust lækniðstoðar.

Aðrar aukaverkanir (taldar upp eftir tíðni, byrjað á þeirri algengustu)

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
Munnbólga (særindi eða sár í munni)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Inflúensa (flensa)

Þvagfærasýkingar

Daufkyrningafæð (fá hvít blóðkorn)

Blóðleysi (fá rauð blóðkorn)

Kviðverkir

Blóðugur niðurgangur

Uppköst

Ofsakláði

Lost

Bólga í vörum

Munnangur (sár í munni)

Hörundsroði (roði í húð)

Sótthiti (hiti)

Slímhúðarbólga (bólga í slímhúð munns, nefsháls eða þarma)

Hækkun lifrarendíma (hækkun lifrarendíma koma fram í blóðprufum)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Waskyra

Þessar upplýsingar eru einungis ætlaðar læknum.

Þar sem þetta lyf verður gefið á sjúkrahúsi, ber sjúkrahúsið ábyrgð á réttri geymslu lyfsins fyrir og meðan á notkun þess stendur, sem og réttri förgun þess.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á ytra ílátinu og merkingu innrennslispokans.

Ekki skal nota lyfið ef innrennslispokinn er skemmdur eða ef hann lekur.

Geymið við $-130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Þíðið ekki lyfið fyrr en það er tilbúið til notkunar. Eftir að lyfið hefur þíðnað skal geyma það við stofuhita ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) og nota innan 2 klukkustunda. Fyrir lyf sem eru samsett með 2×10^6 frumum/ml á hámarkstíminn við stofuhita að vera 45 mínútur. Má ekki frysta á ný.

Geymið innrennslispokann/pokana í málmhulstrinu/hulstrunum fram að þíðingu.

Ekki má opna innsigli hlífðarpokans fyrir þíðingu.

Ónotuðu lyfi eða úrgangi verður að farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun efnis sem á uppruna sinn í mönnum.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Waskyra inniheldur

Virka efnið er etuvetidigene autotemcel og samanstendur af þínum eigin stofnfrumum sem innihalda virk eintök af WAS-geninu.

Hver innrennslispoki með Waskyra sem er ætlaður ákveðnum sjúklingi inniheldur $2-10 \times 10^6$ frumur/ml af lífvænum CD34+ frumuríkum stofni í lotuháðum styrkleika.

Önnur innihaldsefni eru dímetýlsúlfoxíð (DMSO), natríumklóríð og mannaalbúmínlausn (sjá kafla 2, „Waskyra inniheldur natríum og DMSO“).

Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur úr mönnum.

Lýsing á útliti Waskyra og pakkningastærðir

Waskyra innrennslislyf, ördreifa er tær eða örlítið skýjuð, litlaus, gul eða bleik frumudreifa.

Waskyra er afhent í 50 ml innrennslispoka/-pokum úr etýlenvínýlasetati (EVA) sem inniheldur 10-20 ml af innrennslislyfi, ördreiflu. Hverjum innrennslispoka með tveimur aðgengilegum ástungstöðum (spike ports) er pakkað í EVA hlífðarpoka sem liggur í málmhulstri.

Waskyra er sent frá framleiðslustaðnum í geymslu meðferðarstöðvarinnar í frystiíláti sem notað er til flutnings, sem getur innihaldið mörg málmhulstur sem ætluð eru einum sjúklingi. Hvert málmhulstur inniheldur einn innrennslispoka með Waskyra.

Markaðsleyfishafi

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Ítalía

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Það er mikilvægt að þú lesir allt innihald þessarar leiðbeiningar áður en þú gefur Waskyra.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Flytja verður Waskyra innan aðstöðunnar í lokuðum, óbrjótanlegum og þéttum ílátum.

- Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla Waskyra verða að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (klæðast hönskum, hlífðarfátnaði og augnhlífum) til að forðast hugsanlega dreifingu smitsjúkdóma.
- Waskyra verður að vera við $< -130^{\circ}\text{C}$ allan tímann þar til innihald pokans er þítt fyrir innrennsli.
- Einnig verður að staðfesta heildarfjölda innrennslispoka sem á að gefa með sértæku sjúklingaupplýsingunum á upplýsingablaði lotu (LIS).

Skilgreining á skammtinum sem á að gefa

- Gæta þarf vandlega að innrennslismagni í tengslum við aldur og þyngd sjúklingsins. Þegar skammturinn af Waskyra sem á að gefa nemur fleiri en einum poka, skal tryggja fyrir innrennsli að rúmmál lyfsins sem á að gefa sé í samræmi við ráðlögð mörk DMSO, þ.e. heildarrúmmál DMSO sem gefið er ætti að vera $< 1\%$ af áætluðu plasmarúmmáli sjúklingsins. Því skal hámarksrúmmál af Waskyra sem gefa á að vera $< 20\%$ af áætluðu plasmarúmmáli sjúklingsins.

Undirbúningur fyrir innrennslið

- Sjúklingur getur átt marga innrennslispoka. Hverjum innrennslispoka er pakkað í hlífðarpoka sem er geymdur innan í málmhulstri.

- Innrennslispokann/-pokana í hlífðarpokanum verður að geyma í málmhulstrinu/hulstrunum í gufufasa fljótandi köfnunarefnis við $-130\text{ }^{\circ}\text{C}$ þar til lyfið er tilbúið til þíðingar og gjafar.
- Gerið grein fyrir öllum innrennslispokum og staðfestið að hver innrennslispoki sé innan fyrningardagsetningar með því að nota meðfylgjandi upplýsingablað um lotu.

Gátlisti fyrir þíðingu

- Ekki má fjarlægja málmhulstrið úr frystigeymslunni eða þíða Waskyra fyrr en sjúklingurinn er tilbúinn fyrir innrennslíð. Samræma skal tímasetningu þíðingar innrennslispokans/-pokanna sem innihalda Waskyra og innrennslíð. Staðfestið innrennslitíma fyrir fram og stilla upphafstíma þíðingar þannig að Waskyra sé tiltækt til innrennslis þegar viðtakandinn er tilbúinn.
- Opnið málmhulstrið og athugið hlífðarpokann og innrennslispokann með tilliti til heilleika þeirra fyrir þíðingu. Ef innrennslispoki hefur orðið fyrir skemmdum skal fylgja staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun efnis sem á uppruna sinn í mönnum og hafa samband við markaðsleyfishafa án tafar.
- Áður en þíðing Waskyra fer fram verður að staðfesta að auðkenni sjúklings samsvari einkvæmum sjúklingaupplýsingum sem eru á merkingu umbúðanna. Waskyra er eingöngu ætlað til samgena notkunar. Ekki má þíða eða gefa Waskyra með innrennslí ef upplýsingarnar á sjúklingamerkimiðanum á innrennslispokanum eiga ekki við um sjúklinginn sem á að fá lyfið.

Þíðing

Eftir að innrennslispokinn hefur verið fjarlægður varlega úr málmhulstrinu skal þíða hann í lokaða hlífðarpokanum við $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ í stýrðu þíðingartæki þar til enginn ís er sýnilegur í innrennslispokanum.

- Þegar þíðingu er lokið á að taka pokann strax úr þíðingartækinu. Til þess að viðhalda lífvænleika lyfsins er mælt með því að gefa Waskyra án tafar eftir að það hefur þíðnað að fullu.
- Hlífðarpokann á að opna varlega til að fjarlægja innrennslispokann sem á að geyma við stofuhita ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) fram að innrennslí.
- Nuddið innrennslispokann varlega til að dreifa frumunum aftur. Skoðið innihald innrennslispokans til að sjá hvort sýnilegir frumukekkir séu ennþá til staðar. Smáir kekkir af frumuefni eiga að dreifast við varfærna handvirka blöndun. Hristið ekki pokann.
- Ekki má skola, skilja, taka sýni úr og/eða leysa innihald innrennslispokans aftur upp í nýjum miðli fyrir innrennslí.
- Waskyra má ekki geisla vegna þess að geislun gæti gert lyfið óvirkt.
- Ef um er að ræða fleiri en einn innrennslispoka fyrir meðferðarskammt sjúklingsins, skal ljúka gjöf hvers innrennslispoka að fullu áður en byrjað er að þíða næsta poka.

Lyfjagjöf

- Waskyra á að gefa sem innrennslí í bláæð um miðlægan bláæðalegg samkvæmt stöðluðum verklagsreglum fullgildrar meðferðarstöðvar fyrir lyf til frumumeðferðar.
- Ráðlagt innrennslissett samanstendur af blóðgjafarsetti með $200\text{ }\mu\text{m}$ síu.

- Gefa skal hvern poka með innrennsli með sjálfstreymi (infusion by gravity) innan 2 klukkustunda frá þíðingu, að meðtöldum hléum meðan á innrennsli stendur, til þess að halda lífvænleika lyfsins í hámarki.
- Hámarkshraði innrennslis er 5 ml/kg/klst. og gefa skal innihald hvers poka á innan við u.þ.b. 30 mínútum.
- Þegar þörf er á að gefa fleiri en einn poka af Waskyra skal aðeins þíða einn poka af lyfinu í einu.
- Fylgjast skal náið með sjúklingum sem ekki hafa áður verið útsettir fyrir DMSO. Hafa skal eftirlit með lífsmörkum (blóðþrýstingi, hjartsláttartíðni og súrefnismettun) og því hvort einhver einkenni koma fram í allt að 3 klukkustundir eftir innrennsli.
- Í lok innrennslisins skal skola allt það Waskyra sem eftir er í innrennslispokanum og öllum tengdum slöngum með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn til þess að tryggja að sjúklingurinn fái eins margar frumur og hægt er. Gæta þarf vandlega að innrennslismagni í tengslum við aldur og þyngd sjúklingsins.

Varúðarráðstafanir við förgun lyfsins

Ónotað lyf og allt efni sem hefur verið í snertingu við Waskyra (fastan og fljótandi úrgang) verður að meðhöndla og farga sem hugsanlega smitandi úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun efnis sem á uppruna sinn í mönnum.

Útsetning fyrir slysi

- Ef útsetning verður fyrir slysi skal fylgja staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun efnis sem á uppruna sinn í mönnum. Vinnuflöt og efni sem hugsanlega hafa komist í snertingu við Waskyra verður að hreinsa með viðeigandi sótthreinsiefni.