

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Waskyra 2-10 × 10⁶ cellule/mL, dispersione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Waskyra (etuvetidigene autotemcel) è una popolazione arricchita di cellule CD34⁺ autologhe geneticamente modificate che contiene cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (*haematopoietic stem and progenitor cells*, HSPC) trasdotte *ex vivo* utilizzando un vettore lentivirale che codifica per il gene umano della sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS).

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni sacca per infusione specifica per il paziente di Waskyra contiene etuvetidigene autotemcel a una concentrazione lotto-dipendente di una popolazione arricchita di cellule CD34⁺ autologhe geneticamente modificate.

Il medicinale è confezionato in una o più sacche per infusione contenenti complessivamente una dispersione per infusione di 2-10 × 10⁶ cellule/mL di una popolazione arricchita di cellule CD34⁺ vitali sospesa in una soluzione crioconservante.

Ogni sacca per infusione specifica per il paziente contiene da 10 a 20 mL di dispersione per infusione.

Le informazioni quantitative sul medicinale, comprese la concentrazione lotto-dipendente e il numero di sacche per infusione da somministrare, sono presentate nel foglio informativo del lotto (*lot information sheet*, LIS) che accompagna il medicinale per il trattamento.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 3,5 mg di sodio per mL e 55 mg di dimetilsolfossido (DMSO) per mL (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per infusione.

Dispersione da limpida a leggermente torbida, da incolore a giallastra o rosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Waskyra è indicato per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 6 mesi affetti da sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) che presentano una mutazione del gene WAS e per i quali il trapianto di

cellule staminali ematopoietiche (*haematopoietic stem cell*, HSC) è appropriato e non è disponibile alcun donatore adeguato di cellule staminali ematopoietiche con antigene leucocitario umano (HLA) compatibile.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Waskyra deve essere somministrato in un centro di trattamento qualificato da un medico con esperienza nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) che abbia ricevuto una formazione specifica sulla somministrazione e sulla gestione di pazienti trattati con il medicinale.

Prima di avviare la mobilitazione, l'aferesi e il condizionamento a intensità ridotta, deve essere confermato che il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSC) sia appropriato per il paziente.

I medici devono fare riferimento ai riassunti delle caratteristiche del prodotto dei medicinali utilizzati per il pretrattamento, la mobilitazione del sangue periferico e il condizionamento per garantire al paziente le indicazioni appropriate.

Posologia

Waskyra è destinato esclusivamente all'uso autologo e deve essere somministrato una sola volta (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento consiste in una dose singola per infusione contenente una dispersione di cellule CD34⁺ vitali in una o più sacche per infusione.

La dose di Waskyra deve essere determinata in base al peso corporeo del paziente al momento dell'infusione.

La dose minima raccomandata è di 7×10^6 cellule CD34⁺/kg di peso corporeo.

Il volume massimo di Waskyra da somministrare deve rimanere < 20 % del volume plasmatico stimato del paziente (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 6.6).

Vedere il foglio informativo del lotto (LIS) di accompagnamento per ulteriori informazioni relative alla dose.

Pretrattamento e condizionamento

Il medico curante deve confermare che la somministrazione della terapia genica HSPC autologa è clinicamente appropriata per il paziente prima di iniziare il trattamento con rituximab e il condizionamento (vedere paragrafo 4.4).

Il condizionamento non deve essere iniziato fino a quando il centro di trattamento autorizzato non avrà ricevuto e conservato il set completo di sacche per infusione che costituisce la dose di Waskyra e fino a quando non sarà confermata la disponibilità della raccolta di riserva.

Mobilizzazione del sangue periferico e aferesi

Le cellule CD34⁺ autologhe vengono isolate dal sangue periferico mobilizzato. Ciò avviene mediante una o più procedure di aferesi a seguito della mobilizzazione del sangue periferico.

Per ottenere cellule CD34⁺ per la produzione del medicinale e per la riserva autologa, i pazienti devono sottoporsi a mobilizzazione delle cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC) con il fattore di stimolazione delle colonie di granulociti (G-CSF) e con plerixafor, seguiti da leucaferesi.

Per la produzione del medicinale si raccomanda un obiettivo totale di raccolta di HSPC pari a 40×10^6 cellule CD34⁺/kg. Inoltre, almeno 3×10^6 cellule CD34⁺/kg devono essere raccolte come riserva autologa. Le cellule di riserva possono essere raccolte attraverso l'aferesi del sangue periferico mobilizzato o il prelievo di midollo osseo.

Pretrattamento con rituximab e regime di condizionamento a intensità ridotta

I medicinali raccomandati per il condizionamento sono busulfan e fludarabina.

	Giorni prima dell'infusione del trattamento	Regime posologico	Dose
Rituximab	Giorno -22 (+/- 1 giorno)	L'infusione di una singola dose e.v. di rituximab, un anticorpo monoclonale anti-CD20, è raccomandata al giorno -22 (+/- 1 giorno) prima dell'infusione di Waskyra, con l'obiettivo di eliminare le cellule B prima del trattamento. La velocità di infusione è conforme al riassunto delle caratteristiche del prodotto. Al fine di ridurre l'insorgenza di potenziali reazioni avverse, l'infusione di rituximab deve essere preceduta da un'adeguata premedicazione con un medicinale antistaminico e.v., paracetamolo e steroidi, seguendo procedure standard. Tale premedicazione deve essere ripetuta dopo 6 ore.	375 mg/m ²
Busulfan	Dal giorno -4 al giorno -2	I pazienti riceveranno dosi di busulfan e.v. basate sul peso corporeo. È previsto che i pazienti ricevano un totale di 8 dosi, somministrate ogni 6 ore dal giorno -4 al giorno -2. Se l'AUC target di 48 000 ng/mL*h (±10 %) non viene raggiunta con 8 dosi, possono essere somministrate dosi aggiuntive. La somministrazione deve essere interrotta se l'AUC target è stata raggiunta prima dell'ottava dose. L'aggiustamento della dose sarà effettuato in base ai livelli farmacocinetici di busulfan per raggiungere l'AUC cumulativa target di 48 000 ng/mL*h (±10 %). L'infusione di cellule Waskyra sarà programmata in	La dose iniziale di busulfan si basa sul peso del paziente secondo il seguente schema: • 1 mg/kg/dose (< 9 kg); • 1,2 mg/kg/dose (9 - 16 kg); • 1,1 mg/kg/dose (> 16 - 23 kg) • 0,95 mg/kg/dose (> 23 - 34 kg) • 0,8 mg/kg/dose (> 34 kg). Le dosi successive di busulfan devono essere stimate sulla base del campionamento farmacocinetico (PK) e adattate di conseguenza. L'analisi PK di busulfan deve essere effettuata mediante un campionamento di sangue seriale prima e dopo l'infusione di almeno due dosi separate, di solito la prima e la quinta dose. Occorre prestare particolare attenzione al dosaggio di busulfan al fine di raggiungere l'AUC cumulativa target di 48 000 ng/mL*h (±10 %).

		modo da consentire un periodo di sospensione di almeno 24 ore dall'ultima dose di busulfan.	Deve essere effettuato un aggiustamento della dose se l'AUC totale prevista mostra una deviazione superiore al 10 % rispetto al target (l'AUC totale prevista è < 43 200 ng/mL*h o > 52 800 ng/mL*h). Il numero di dosi di busulfan può essere ridotto se l'AUC cumulativa prevista è troppo elevata.
Fludarabina	Giorno -4 e giorno -3	Fludarabina è somministrata per via e.v. una volta al giorno il giorno -4 e il giorno -3. La velocità di infusione deve essere conforme al riassunto delle caratteristiche del prodotto di fludarabina.	30 mg/m ² /giorno
AUC=area sotto la curva; e.v. =endovenosa; PK=farmacocinetica; m ² =metro quadrato			

Prevenzione e gestione delle infezioni durante il pretrattamento

Per la prevenzione e la gestione delle infezioni deve essere preso in considerazione l'uso profilattico ed empirico di antinfettivi (antibatterici, antifungini, antivirali), in particolare durante il periodo neutropenico successivo al condizionamento (vedere paragrafo 4.4). Durante il ricovero devono essere impiegate misure di controllo delle infezioni e procedure di isolamento, secondo i protocolli clinici locali.

Premedicazione

Si raccomanda di somministrare medicinali antiallergici, come clorfeniramina per via endovenosa, 15-30 minuti prima dell'infusione di Waskyra per ridurre la possibilità di una reazione allergica all'infusione.

Popolazioni speciali

Anziani

Waskyra non è stato studiato in pazienti di età superiore a 65 anni.

Pazienti sieropositivi al virus dell'immunodeficienza umana (HIV), al virus dell'epatite B (HBV) o al virus dell'epatite C (HCV)

Waskyra non è stato studiato in pazienti affetti da HIV-1, HIV-2, HBV attivo o HCV attivo. I pazienti devono essere sottoposti a screening per individuare HIV-1, HIV-2, HBV, HCV e qualsiasi altro agente infettivo conformemente alle linee guida locali prima della raccolta delle cellule per la produzione.

Pazienti con gravi disturbi ematologici

Waskyra non è stato studiato in pazienti con evidenze di mielodisplasia, alterazioni citogenetiche caratteristiche della sindrome mielodisplastica e della leucemia mieloide acuta, o altri gravi disturbi ematologici. In questi pazienti il trattamento con Waskyra non è raccomandato.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Waskyra nei pazienti di età < 6 mesi non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Waskyra è solo per infusione endovenosa.

Prima dell'infusione di Waskyra è necessario confermare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni uniche sul paziente riportate sulle etichette della sacca (o delle sacche) per infusione di Waskyra e sulla documentazione allegata. Quando è necessaria più di una sacca di Waskyra, deve essere infusa una sola sacca di medicinale alla volta. Verificare inoltre il numero totale di sacche per infusione da somministrare rispetto alle informazioni specifiche per il paziente riportate sul foglio informativo del lotto (LIS) (vedere paragrafo 4.4).

L'infusione di Waskyra sarà programmata in modo da consentire un periodo di sospensione di almeno 24 ore dall'ultima dose di busulfan.

I tempi di scongelamento ed infusione di Waskyra devono essere coordinati. L'ora di inizio dell'infusione deve essere confermata in anticipo e regolata sulla base dello scongelamento, in modo che Waskyra sia disponibile per l'infusione quando il paziente è pronto. Per mantenere la vitalità del prodotto, non appena lo scongelamento è completo, si raccomanda di somministrare Waskyra immediatamente. La somministrazione deve essere completata entro 2 ore dal momento dello scongelamento.

Somministrazione

Somministrare il prodotto come infusione endovenosa attraverso un catetere venoso centrale. Quando viene fornita più di una sacca di Waskyra, deve essere scongelata una sacca di medicinale alla volta. Ogni sacca deve essere infusa a una velocità di infusione non superiore a 5 mL/kg/h, nell'arco di circa 30 minuti. Il set di somministrazione consigliato consiste in un set per trasfusione di sangue dotato di un filtro da 200 µm.

I pazienti devono essere monitorati attentamente prima, durante e dopo l'infusione. I parametri vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca e saturazione di ossigeno) e la comparsa di eventuali sintomi devono essere monitorati ogni dieci minuti durante l'infusione e ogni ora, per 3 ore, dopo l'infusione (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono essere monitorati frequentemente mediante esame emocromocitometrico completo per almeno 6 settimane dopo l'infusione o fino al recupero dell'ematopoiesi e le infezioni devono essere gestite secondo le linee guida standard e il giudizio medico (vedere paragrafo 4.4).

Per le istruzioni dettagliate sulla preparazione, la somministrazione, le misure da adottare in caso di esposizione accidentale e lo smaltimento di Waskyra, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedente trattamento con terapia genica con cellule staminali ematopoietiche o con trapianto allogenico di HSC con evidenza di cellule residue provenienti dal donatore.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Devono essere applicati i requisiti di tracciabilità dei medicinali per terapie avanzate a base di cellule. Al fine di garantire la tracciabilità, il nome del prodotto, il numero di lotto e il nome del paziente trattato devono essere conservati per un periodo di 30 anni dalla data di scadenza del prodotto.

Uso autologo

Waskyra è destinato esclusivamente all'uso autologo e non deve, in alcun caso, essere somministrato ad altri pazienti. Waskyra non deve essere somministrato se le informazioni riportate sulle etichette del prodotto e sul foglio informativo del lotto (LIS) non corrispondono all'identità del paziente.

Reazioni avverse correlate all'età

Si consiglia di somministrare la terapia genica in giovane età. Il rischio di autoimmunità pre-terapia genica (*genic therapy*, GT) e il rischio di inversione incompleta dell'autoimmunità clinica dopo la terapia genica sono apparsi più elevati nella fascia di età > 5 anni. Inoltre, i pazienti di età maggiore possono dover essere sottoposti a uno screening accurato per individuare eventuali condizioni che possono comportare un rischio più elevato di reazioni avverse al condizionamento.

Medicinali per la mobilitazione, rituximab e condizionamento

Prima di pianificare la raccolta delle cellule per la produzione, è necessario prendere in considerazione le avvertenze e le precauzioni relative ai medicinali usati per la mobilitazione, per il condizionamento e al rituximab.

Complicanze del catetere venoso centrale (CVC)

Nelle sperimentazioni cliniche sono stati segnalati casi di infezioni e sanguinamento connessi all'uso di CVC (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere attentamente monitorati per individuare potenziali infezioni e complicanze correlate al catetere.

Ipersensibilità e reazioni correlate all'infusione

È noto che il dimetilsolfossido (DMSO), uno degli eccipienti di Waskyra, può provocare gravi reazioni di ipersensibilità, tra cui l'anafilassi. I pazienti devono essere monitorati attentamente durante e dopo l'infusione. I parametri vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca e saturazione dell'ossigeno) e la comparsa di eventuali sintomi devono essere monitorati prima dell'inizio dell'infusione, ogni dieci minuti circa durante l'infusione e ogni ora, per 3 ore, dopo l'infusione.

Prima dell'infusione deve essere garantito che il volume totale di DMSO somministrato rimanga < 1 % del volume plasmatico stimato del paziente. Il volume massimo di Waskyra da somministrare deve dunque rimanere < 20% del volume plasmatico stimato del paziente (vedere paragrafo 6.6).

Citopenia prolungata e mancato attecchimento

I pazienti possono presentare citopenie severe, compresa neutropenia severa, definita come conta assoluta dei neutrofili (ANC) < 500/μL, per diverse settimane a seguito del condizionamento a intensità ridotta e dell'infusione di Waskyra. I pazienti devono essere monitorati frequentemente mediante esame emocromocitometrico completo per almeno 6 settimane dopo l'infusione o fino al recupero dell'ematopoiesi e le infezioni devono essere gestite secondo le linee guida standard e il giudizio medico. La trasfusione di supporto di eritrociti concentrati irradiati e piastrine deve essere somministrata secondo il giudizio medico e la pratica istituzionale.

Il mancato attecchimento è un rischio potenzialmente importante definito come il mancato raggiungimento di una conta assoluta dei neutrofili (ANC) > 500 cellule/μL, associato all'assenza di evidenze di recupero del midollo osseo (ossia midollo ipocellulare), entro il giorno 60 dopo l'infusione di Waskyra. In caso di neutropenia persistente deve essere avviata la somministrazione di G-CSF per stimolare il recupero del midollo osseo o prima, sulla base del giudizio medico. Se persistono il mancato attecchimento e la neutropenia, nonostante l'uso del fattore stimolante le colonie di granulociti, si raccomanda la somministrazione di cellule staminali autologhe di riserva non trasdotte.

Trasmissione di un agente infettivo

Sebbene Waskyra sia testato per la sterilità e la presenza di micoplasmi, esiste un rischio di trasmissione di agenti infettivi. Gli operatori sanitari che somministrano Waskyra devono quindi monitorare i pazienti al fine di verificare l'insorgenza di segni e sintomi di infezioni dopo il trattamento e trattarli in modo appropriato, se necessario.

Test sierologici

Prima della mobilitazione, tutti i pazienti devono essere sottoposti a test per HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV e micoplasmi al fine di garantire che il materiale cellulare di base possa essere accettato per la produzione di Waskyra.

Interferenza con i test per l'HIV

Data la presenza, sebbene limitata e circoscritta a brevi regioni, di omologia di sequenza tra il vettore lentivirale utilizzato per creare Waskyra e l'HIV, alcuni test dell'acido nucleico (NAT) dell'HIV possono dare un risultato falso positivo.

I pazienti a cui è stato somministrato Waskyra potrebbero quindi risultare positivi ai test tramite reazione a catena della polimerasi (*polymerase chain reaction*, PCR) per l'HIV, a causa dell'inserimento del provirus del vettore lentivirale, con conseguente falso positivo al test per l'HIV. Pertanto, i pazienti che hanno ricevuto Waskyra non devono essere sottoposti a screening per l'infezione da HIV mediante test basati sulla PCR.

Uso di antiretrovirali

I pazienti non devono assumere medicinali antiretrovirali da almeno un mese prima della mobilitazione fino ad almeno 7 giorni dopo l'infusione di Waskyra (vedere paragrafo 4.5). Se un paziente necessita di un trattamento antiretrovirale dopo l'esposizione a HIV/HTLV, l'inizio del trattamento con Waskyra deve essere posticipato fino all'esecuzione di un Western blot per l'HIV/HTLV e di un esame della carica virale 6 mesi dopo l'esposizione.

Rischio di oncogenesi inserzionale

Esiste un rischio teorico di insorgenza di leucemia o linfoma dopo il trattamento con Waskyra. In caso di tumore maligno sospetto o confermato, è necessario contattare il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per ricevere istruzioni dettagliate sulla raccolta dei campioni per l'analisi del sito di integrazione (*integration-site analysis*, ISA) del vettore e i test di proliferazione clonale (vedere la checklist di valutazione della neoplasia maligna e i recapiti del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli strumenti di informazione/sicurezza).

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

I pazienti trattati con Waskyra non devono donare plasma, sangue, organi, tessuti e cellule per trapianti in futuro. Queste informazioni sono riportate nella Scheda Paziente (Patient Card) che deve essere consegnata al paziente dopo il trattamento.

Dopo la somministrazione di Waskyra

Dopo l'infusione, è necessario seguire le procedure standard per la gestione del paziente dopo il trapianto di HSPC.

La carica virale di citomegalovirus (CMV), virus di Epstein-Barr (EBV), virus dell'herpes simplex-6 (HSV6) e adenovirus sarà determinata settimanalmente mediante reazione a catena della polimerasi (PCR) sul sangue periferico fino al giorno +90. In caso di risultato ripetutamente negativo, l'intervallo

tra i test potrebbe essere prolungato dopo il giorno +90. Se il soggetto è positivo per il CMV, verrà somministrata una terapia preventiva con ganciclovir, valganciclovir o foscarnet, secondo gli standard locali.

In caso di aumento ripetuto della carica virale dell'EBV, sarà somministrata una terapia preventiva con rituximab se il soggetto è positivo all'EBV prima o dopo la terapia genica, secondo le norme locali.

Il livello sierico di immunoglobulina G deve essere mantenuto al di sopra di 5 g/L per prevenire potenziali infezioni associate a ipogammaglobulinemia severa, derivante da carenza immunitaria correlata alla malattia, somministrazione di rituximab e condizionamento.

Tutti i prodotti ematici necessari dopo l'infusione di Waskyra devono essere irradiati.

Monitoraggio a lungo termine

I pazienti trattati con Waskyra devono essere arruolati in uno studio post-autorizzazione ed essere seguiti attivamente per un periodo massimo di 15 anni dopo l'infusione. I medici curanti devono programmare valutazioni cliniche annuali (tra cui ematologia, biochimica e monitoraggio della neoplasia) in conformità con lo studio di sicurezza post-autorizzazione concordato.

Strumenti di consulenza educativa/di sicurezza

Saranno forniti strumenti di consulenza educativa/di sicurezza agli operatori sanitari impegnati coinvolti nel trattamento con Waskyra dei pazienti affetti da WAS, ai pazienti e/o ai loro genitori/tutori, allo scopo di favorire un processo decisionale informato da parte degli operatori sanitari, dei pazienti e dei genitori/tutori sulla base dei benefici e dei rischi noti di Waskyra e di ridurre al minimo i rischi per i pazienti.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene 3,5 mg di sodio per mL.

Negli adulti tale intervallo può essere compreso tra 35 e 560 mg di sodio per dose, a seconda del volume del medicinale. Ciò equivale al 2-28 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Il contenuto teorico di sodio del medicinale in una popolazione pediatrica può variare dal 2,3 al 56 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS per i bambini; tuttavia, tale percentuale può variare a seconda del peso, dell'età e del volume del medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Deve essere presa in considerazione l'interazione tra i medicinali usati per la mobilizzazione e il condizionamento mieloablativo.

I pazienti non devono assumere medicinali antiretrovirali da almeno un mese prima della mobilizzazione fino ad almeno 7 giorni dopo l'infusione di Waskyra (vedere paragrafo 4.4).

Vaccini vivi

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi durante o dopo il trattamento con Waskyra non è stata studiata. La vaccinazione con vaccini virali vivi non è raccomandata per 6 settimane prima della somministrazione del medicinale condizionante per preparare il trattamento con Waskyra, né

dopo il trattamento, fino al completamento della ricostituzione immunitaria dopo il trattamento con Waskyra.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di Waskyra in donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva e di sviluppo negli animali con etuvetidigene autotemcel.

Un test di gravidanza negativo sul siero deve essere confermato prima dell'inizio di ciascun ciclo di mobilizzazione e riconfermato prima del condizionamento mieloablativo.

Le donne in età fertile e gli uomini in grado di procreare devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace dall'inizio della mobilizzazione fino ad almeno 6 mesi dopo la somministrazione del condizionamento mieloablativo. Fare riferimento anche al riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali usati per la mobilizzazione, il pretrattamento e il condizionamento mieloablativo.

Allattamento

Non è noto se Waskyra sia escreto nel latte materno o trasferito al bambino allattato con latte materno. Non ci sono dati disponibili.

L'allattamento deve essere interrotto durante il condizionamento e la somministrazione di Waskyra a causa dei potenziali rischi associati al condizionamento.

La decisione di allattare con latte materno dopo il trattamento con Waskyra deve essere discussa con il medico curante, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino rispetto a possibili eventi avversi dovuti a Waskyra o alla patologia di base.

Fertilità

Non sono disponibili dati relativi agli effetti di Waskyra sulla fertilità umana. Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile non sono stati valutati in studi sugli animali. Sono disponibili dati sul rischio di infertilità dovuto al condizionamento mieloablativo. Si consiglia pertanto di prendere in considerazione opzioni di conservazione della fertilità, come la crioconservazione dello sperma o degli ovuli prima del trattamento, se possibile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Waskyra non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Deve essere considerato l'effetto degli agenti di mobilizzazione e di condizionamento mieloablativo sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il trattamento con Waskyra è preceduto da interventi medici, in particolare la raccolta di cellule staminali ematopoietiche attraverso la mobilizzazione del sangue periferico con G-CSF e plerixafor seguita da aferesi, pretrattamento con rituximab (anticorpo monoclonale anti-CD20) e condizionamento a intensità ridotta, che comportano dei rischi. Nel valutare la sicurezza di un trattamento con Waskyra, oltre ai rischi legati alla terapia genica occorre considerare anche il profilo di sicurezza e le informazioni sul prodotto dei medicinali utilizzati per la mobilizzazione nel sangue periferico, il pretrattamento e il condizionamento a intensità ridotta.

Reazioni avverse sono state attribuite al regime di condizionamento pretrattamento (compresa mobilizzazione/leucaferesi) e alle condizioni del sito di somministrazione (infezione correlata al dispositivo, emorragia del sito di inserimento del catetere segnalata molto comunemente).

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di Waskyra è stata valutata in 28 pazienti affetti da WAS. La durata mediana del follow-up è stata di 5,67 anni (intervallo: 0,37-13,26 anni).

Data la ridotta popolazione di pazienti, le reazioni avverse riportate nella tabella sottostante non forniscono una panoramica completa sulla natura e sulla frequenza di tali eventi.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$) e comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tabella 1 Reazioni avverse attribuite alla mobilizzazione/aferesi e al pretrattamento (G-CSF ± plerixafor, rituximab)

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Infezioni ed infestazioni		Infezione da Aspergillus Influenza Infezioni delle vie urinarie Sepsi da Pseudomonas Infezione polmonare da aspirazione
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità a farmaci
Patologie gastrointestinali	Stomatite	Dolore addominale Diarrea emorragica Sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore Tumefazione del labbro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia

Tabella 2. Reazioni avverse attribuite al regime di condizionamento a intensità ridotta (busulfan e fludarabina)

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia Microangiopatia trombotica
Patologie vascolari		Shock
Patologie gastrointestinali	Stomatite	Vomito Ulcera aftosa
Patologie epatobiliari		Malattia veno-occlusiva epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Orticaria

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Infiammazione delle mucose
Esami diagnostici		Enzima epatico aumentato
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Reazione da trasfusione

Le condizioni del sito di somministrazione più comunemente segnalate sono state: infezioni correlate al dispositivo ed emorragia del sito di inserimento del catetere.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati provenienti da studi clinici relativi al sovradosaggio di Waskyra.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: non ancora assegnata, codice ATC: non ancora assegnato

Meccanismo d'azione

Etuvetidigene autotemcel è una terapia genica *ex vivo* a base di cellule staminali e progenitrici ematopoietiche CD34⁺ autologhe geneticamente modificate. Le cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC) CD34⁺ autologhe sono arricchite dal sangue periferico mobilizzato del paziente e trasdotte con un vettore lentivirale (*lentiviral vector*, LVV), che inserisce una o più copie dell'acido deossiribonucleico complementare (cDNA) della sindrome Wiskott-Aldrich (WAS) umana nel genoma della cellula, rendendo le cellule geneticamente modificate in grado di esprimere la proteina WAS funzionale. Dopo la somministrazione, le cellule geneticamente modificate attecchiscono e ripopolano il comparto ematopoietico. Queste cellule geneticamente modificate contenenti la proteina WAS (*WAS protein*, WASP) corretta si differenziano e producono progenitori linfoidi e mieloidi biologicamente attivi la cui progenie esprime la proteina WAS.

Efficacia clinica

L'efficacia di Waskyra è stata valutata in un programma di sviluppo clinico che comprende dati di un totale di 27 soggetti trattati in una sperimentazione clinica con una formulazione fresca (n = 8), una sperimentazione clinica con una formulazione crioconservata (n = 10) e pazienti trattati con la formulazione fresca nell'ambito di un programma di uso compassionevole (*compassionate use program*, CUP) ed esenzioni ospedaliere (*Hospital Exemptions*, HE), collettivamente denominati programma di accesso esteso (*Expanded Access Program*, EAP) (HE, n = 3 e CUP, n = 6).

Studio OTL-103-4

La principale evidenza di efficacia proviene da questa sperimentazione clinica, in cui 10 pazienti sono stati trattati con etuvetidigene autotemcel. Tutti i 10 partecipanti hanno completato almeno 2 anni di

follow-up e otto di essi hanno completato 3 anni di follow-up. Sei partecipanti hanno completato la visita di follow-up a 5 anni.

I pazienti erano ritenuti idonei se presentavano una diagnosi di WAS definita da mutazione genetica e almeno uno dei seguenti criteri: a) mutazione WAS severa, b) espressione assente della proteina della sindrome di Wiskott-Aldrich (WASP), c) punteggio clinico severo (punteggio clinico di Zhu ≥ 3) e nessun donatore con antigene leucocitario umano compatibile disponibile per il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT).

La mutazione genetica WAS è stata classificata come severa in tutti i partecipanti tranne uno, per il quale la gravità non era nota. Tutti i partecipanti avevano precedenti di eventi emorragici, infezioni ricorrenti e disturbi cutanei.

Sono stati esclusi dagli studi i pazienti affetti da disfunzione d'organo, infezione attiva severa non reattiva al trattamento o altra malattia o condizione clinica severa, neoplasia maligna (ad eccezione del carcinoma cutaneo locale) o anamnesi documentata di sindrome tumorale ereditaria, mielodisplasia, alterazioni citogenetiche caratteristiche di sindrome mielodisplastica e leucemia mieloide acuta, o altri gravi disturbi ematologici.

Sono stati esclusi dagli studi i pazienti che erano stati precedentemente sottoposti a HSCT allogenico, con evidenza di cellule residue provenienti dal donatore o di precedente terapia genica, nonché i pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) documentata (positività all'RNA dell'HIV e/o agli anticorpi anti-p24).

Risultati

Endpoint primario

Gli endpoint primari erano il tasso annualizzato di infezioni severe da 6 a 18 mesi dopo la GT rispetto a 1 anno prima della GT e il tasso annualizzato di episodi emorragici moderati e severi fino a 1 anno dopo la GT rispetto a 1 anno prima della GT. Il tasso di eventi è stato stimato come numero di eventi per anni-persona di osservazione.

Infezioni severe: il tasso annualizzato di infezioni severe è sceso da 2,40 per anno-persona di osservazione (*person-year of observation*, PYO) nei 12 mesi precedenti l'infusione di Waskyra a 0,20 per PYO nei 6-18 mesi successivi a Waskyra. Tutte le infezioni severe erano di grado 3 secondo i criteri terminologici comuni per gli eventi avversi (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE).

Episodi emorragici moderati e severi: il tasso annualizzato combinato di eventi emorragici moderati e severi è diminuito da 0,90 eventi per PYO nei 12 mesi precedenti l'infusione di Waskyra a 0,30 eventi per PYO nei primi 12 mesi successivi a Waskyra. In un paziente è stato segnalato un evento emorragico severo (diarrea emorragica) nel periodo > 3 anni.

Principali endpoint secondari di efficacia:

Sopravvivenza globale tutti i 10 partecipanti erano vivi, con una durata mediana di follow-up di 5,02 anni (intervallo 2,32-5,43 anni).

Tasso annualizzato di infezioni severe e di episodi emorragici moderati e severi a 2 e 3 anni dopo il trattamento

Il tasso annualizzato di infezioni severe è diminuito da 2,40 per anno-persona di osservazione (PYO) nei 12 mesi precedenti l'infusione a 0,10 per PYO negli 1-2 anni successivi all'infusione e a 0 nei 2-3 anni successivi a Waskyra.

Il tasso annualizzato combinato di eventi emorragici moderati e severi è diminuito da 0,90 eventi per PYO nei 12 mesi precedenti l'infusione a 0,20 eventi per PYO negli 1-2 anni successivi a Waskyra e a 0 eventi per PYO nei 2-3 anni successivi a Waskyra.

Analisi integrata di tutti i pazienti trattati

È stata effettuata un'analisi integrata dei dati delle due sperimentazioni cliniche (TIGET-WAS e OTL-103-4) e dei pazienti trattati nell'EAP al fine di valutare l'efficacia clinica complessiva di Waskyra. La popolazione per questa analisi comprende tutti i 27 partecipanti arruolati e trattati con Waskyra.

Caratteristiche dei pazienti

Nella popolazione totale per l'analisi integrata, l'età dei soggetti al momento della GT era compresa tra 1,0 anni e 35,1 anni. Diciotto partecipanti avevano un'età < 5 anni e nove ≥ 5 anni, di cui due adulti, entrambi arruolati nell'EAP. L'intervallo di età era di 1,1-12,4 anni nello studio TIGET-WAS, di 1-9 anni in OTL-103-4 e di 1,4-35,1 anni nell'EAP.

La mutazione genetica WAS è stata classificata come severa in 22 partecipanti e di gravità sconosciuta negli altri cinque partecipanti. Ventisei partecipanti presentavano caratteristiche cliniche severe di WAS con un punteggio Zhu ≥ 3,0 al basale e un partecipante con caratteristiche cliniche più lievi (punteggio Zhu di 2,0) è stato identificato come portatore di una mutazione WAS severa.

Somministrazione di Waskyra

Le dosi somministrate erano comprese tra 7,0 e 31,0 x 10⁶ cellule CD34+/kg. La dose mediana nello studio TIGET-WAS era inferiore rispetto allo studio OTL-103-4 e all'EAP. In 5 partecipanti di TIGET-WAS la fonte cellulare del farmaco usato per la GT è stata ottenuta da prelievo di midollo osseo. Il sangue periferico mobilizzato, che ha generato un numero maggiore di cellule, è stato la fonte di cellule CD34+ nei restanti pazienti di TIGET-WAS e della sperimentazione OTL-103-4 e dell'EAP.

Risultati

Endpoint primari

Gli endpoint primari per l'analisi integrata erano la sopravvivenza complessiva, il tasso di infezioni severe e il tasso di eventi emorragici moderati e severi.

Sopravvivenza globale: nel complesso, la durata del follow-up in tutti i 26 partecipanti sopravvissuti era compresa tra 2,31 e 13,26 anni. In seguito al trattamento con Waskyra è stato osservato un tasso di sopravvivenza globale del 96 % (IC al 95 %: 82-99 %). Un partecipante adulto trattato nell'EAP è morto a causa di un evento avverso grave fatale non correlato a Waskyra.

Infezioni severe: il tasso annualizzato di infezioni severe è sceso da 2,00 eventi per anno-persona di osservazione (PYO) nei 12 mesi precedenti l'infusione di Waskyra a 0,12 nei 2-3 anni successivi a Waskyra.

Eventi emorragici moderati e severi: il tasso annualizzato combinato di eventi emorragici moderati e severi è diminuito da 2,00 eventi per anno-persona di osservazione (PYO) nei 12 mesi precedenti la GT a 0,16 eventi per PYO nei 2-3 anni successivi a Waskyra.

Tabella 3. Analisi integrata: tasso annualizzato di infezioni severe e tasso di eventi emorragici moderati/severi

Infezioni severe	Pretrattamento (N = 27)	6-18 mesi (N = 26)	1-2 anni (N = 26)	2-3 anni (N = 26)
Anni-persona di osservazione	26,99	26,08	25,98	24,97
Numero (%) di partecipanti con infezione severa	19 (70,4)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)
Numero di infezioni severe (tasso)	54 (2,001)	4 (0,154)	4 (0,154)	3 (0,120)
Intervallo di confidenza al 95 % del tasso	1,5033 -2,6110	0,0418-0,3931	0,0419-0,3942	0,0248-0,3511

Eventi emorragici moderati + severi	Pretrattamento (N = 27)	0-12 mesi (N = 27)	1-2 anni (N = 26)	2-3 anni (N = 26)
Anni-persona di osservazione	26,99	26,35	25,98	24,97
Numero (%) di partecipanti con evento emorragico	19 (70,4)	10 (37,0)	3 (11,5)	2 (7,7)
Numero di eventi emorragici (tasso)	54 (2,001)	21 (0,797)	4 (0,154)	4 (0,160)
Intervallo di confidenza al 95 % del tasso	1,5033-2,6110	0,4933-1,2182	0,0419-0,3942	0,0436, 0,4102

Endpoint secondari

L'attecchimento durevole e stabile di cellule corrette geneticamente è stato osservato a partire da 1 mese dopo la somministrazione singola di Waskyra e durante tutto il follow-up post-trattamento, in tutti i partecipanti valutati (n = 26), con un periodo di follow-up compreso tra 2 e 9 anni dopo la terapia genica (GT). Tutti i partecipanti hanno mostrato un marcato aumento dell'espressione della WASP nelle piastrine e nei linfociti, nonché un aumento della conta piastrinica e un miglioramento della funzionalità delle cellule T.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Waskyra è un medicinale per terapia genica costituito da cellule autologhe geneticamente modificate *ex vivo*. La natura di Waskyra è tale che gli studi convenzionali sulla farmacocinetica, l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione non sono applicabili.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

A causa della natura di Waskyra, una valutazione tossicologica standard non era applicabile e non sono stati condotti studi convenzionali di mutagenicità, cancerogenicità e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

La farmacologia, la tossicologia e la genotossicità di Waskyra sono state valutate *in vitro* e *in vivo*. A causa della struttura del vettore lentivirale (LVV) WAS e del ricorso alla co-espressione di altre proteine interagenti, la proteina WAS non è iperespressa, neanche a numeri di copie del vettore (*vector copy numbers*, VCN) elevati. Pertanto, non è stata osservata alcuna tossicità dovuta a iperespressione proteica.

Sono stati condotti studi di tossicità *in vivo* in due diversi modelli di topo knock-out WAS sottoposti a trapianto con cellule Lin- trasdotte con LVV WAS. Questi studi hanno dimostrato attecchimento, differenziazione e diffusione normali ai tessuti linfoidi senza segni clinici avversi, mortalità e assenza di cambiamenti patologici legati all'integrazione di LVV WAS. In nessuno dei due modelli si sono verificate tossicità o aumenti della cancerogenesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Dimetilsolfossido
Sodio cloruro
Soluzione di albumina umana

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

6 mesi.

Una volta scongelato: al massimo 2 ore a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C). Per i prodotti formulati a 2×10^6 cellule/mL, il tempo massimo a temperatura ambiente deve essere di 45 minuti.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Le sacche per infusione di Waskyra devono essere conservate in vapori di azoto liquido (< -130 °C) e devono rimanere congelate fino al momento in cui il paziente è pronto per il trattamento, in modo da garantire la disponibilità di cellule vitali per la somministrazione al paziente.

Conservare la/e sacca/sacche per infusione in cassette metalliche. Non aprire l'involucro prima dello scongelamento. Non congelare nuovamente dopo lo scongelamento.

Per le condizioni di conservazione dopo lo scongelamento vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Sacca/sacche per infusione da 50 mL di etilene vinil acetato (EVA) con due attacchi del perforatore disponibili, confezionata/e in un involucro in EVA e posta/e all'interno di una cassetta metallica.

Waskyra viene spedito dall'impianto di produzione alla struttura di stoccaggio del centro di trattamento in un criocontenitore, che può contenere più cassette metalliche destinate a un singolo paziente.

Ogni cassetta metallica contiene una sacca per infusione di Waskyra.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Waskyra deve essere trasportato all'interno della struttura in contenitori chiusi, infrangibili e a prova di perdita.

- Questo medicinale contiene cellule di sangue umano geneticamente modificate. Gli operatori sanitari che manipolano Waskyra devono prendere le opportune precauzioni (indossare guanti, indumenti protettivi e protezione per gli occhi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.
- Waskyra deve rimanere sempre a una temperatura < -130 °C, fino a quando il contenuto della sacca non viene scongelato per l'infusione.

Definizione della dose da somministrare

- Il volume dell'infusione deve essere valutato attentamente in relazione all'età e al peso del paziente. Quando la dose di Waskyra da somministrare è contenuta in più di una sacca, prima dell'infusione è necessario verificare che il volume del medicinale da somministrare sia compatibile con il limite raccomandato di DMSO, ovvero il volume totale di DMSO somministrato deve essere < 1 % del volume plasmatico stimato del paziente. Pertanto, il volume massimo di Waskyra da somministrare deve rimanere < 20 % del volume plasmatico stimato del paziente (vedere paragrafo 4.4).

Preparazione per l'infusione

- A un paziente possono essere destinate più sacche per infusione. Ogni sacca per infusione è fornita all'interno di un involucro, contenuto in una cassetta metallica.
- Ciascuna sacca per infusione dotata di involucro deve essere conservata all'interno della propria cassetta metallica in vapori di azoto liquido a $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ finché non si è pronti per lo scongelamento e l'infusione.
- Verificare che siano presenti tutte le sacche per infusione e che nessuna sacca per infusione abbia superato la data di scadenza.

Controllo prima dello scongelamento

- Non rimuovere la cassetta metallica dalla conservazione criogenica né scongelare Waskyra fino a quando il paziente non è pronto per l'infusione. I tempi di scongelamento di ciascuna sacca per infusione contenente Waskyra e dell'infusione stessa devono essere coordinati. Confermare in anticipo l'orario di infusione e regolare il tempo di inizio dello scongelamento in modo che il trattamento sia disponibile per l'infusione quando il paziente è pronto.
- Aprire la cassetta metallica e ispezionare l'involucro e la sacca per infusione per verificarne l'integrità prima dello scongelamento. In caso di compromissione di una sacca per infusione, seguire le linee guida locali per la gestione dei rifiuti di materiale di origine umana e contattare immediatamente il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Prima di scongelare Waskyra è necessario verificare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni uniche sul paziente riportate sulle etichette dell'imballaggio e sul foglio informativo del lotto (LIS). Waskyra è destinato esclusivamente all'uso autologo. Non scongelare o somministrare Waskyra se le informazioni riportate sull'etichetta specifica per il paziente sulla sacca per infusione non corrispondono al paziente previsto. Verificare inoltre il numero totale di sacche per infusione da somministrare rispetto alle informazioni specifiche per il paziente contenute nel foglio informativo del lotto (LIS).

Scongellamento

- Dopo l'accurata rimozione dalla cassetta metallica, scongelare la sacca per infusione nel suo involucro sigillato a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ in un dispositivo per lo scongelamento controllato, fino a quando non si veda più ghiaccio nella sacca per infusione.
- Una volta completato lo scongelamento, la sacca deve essere rimossa immediatamente dal dispositivo per lo scongelamento. Per mantenere la vitalità del prodotto, non appena lo scongelamento è completo, si raccomanda di somministrare Waskyra immediatamente. La somministrazione deve essere terminata entro 2 ore dal momento dello scongelamento.
- L'involucro deve essere aperto con cautela per rimuovere la sacca per infusione, che deve essere tenuta a temperatura ambiente ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) fino al momento dell'infusione. Massaggiare delicatamente la sacca per infusione per risospendere le cellule. Il contenuto della sacca per infusione deve essere ispezionato per verificare che non vi siano residui di aggregati cellulari visibili. Piccoli grumi di materiale cellulare devono essere dispersi con una leggera miscelazione manuale. Non agitare la sacca.
- La sacca per infusione non deve essere lavata, centrifugata, campionata e/o risospesa in nuovi mezzi prima dell'infusione.
- Waskyra non deve essere irradiato poiché l'irradiazione potrebbe portare all'inattivazione del prodotto.
- Se viene fornita più di una sacca per infusione per la dose di trattamento del paziente, la sacca successiva deve essere scongelata solo dopo che il contenuto della sacca precedente è stato completamente infuso.

Somministrazione

- Waskyra deve essere somministrato come infusione endovenosa tramite un catetere venoso centrale, secondo le procedure standard del centro di somministrazione per i prodotti di terapia cellulare.
- Il set di somministrazione consigliato consiste in un set per trasfusione di sangue dotato di un filtro da 200 µm.
- Ogni sacca deve essere infusa per effetto della gravità entro 2 ore dallo scongelamento, comprese eventuali interruzioni durante l'infusione, per mantenere la massima vitalità del prodotto.
- La velocità massima di infusione è di 5 ml/kg/h e il contenuto di ogni sacca deve essere infuso nell'arco di circa 30 minuti.
- Quando è necessaria più di una sacca di Waskyra, deve essere scongelata una sacca di medicinale alla volta.
- I pazienti non precedentemente esposti a DMSO devono essere sottoposti ad attento monitoraggio. I segni vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca e saturazione di ossigeno) e la comparsa di eventuali sintomi devono essere monitorati fino a 3 ore dopo l'infusione.
- Al termine dell'infusione, lavare tutto il Waskyra rimasto nella sacca per infusione ed eventuali tubi associati con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) per garantire che venga infuso al paziente il maggior numero possibile di cellule. Il volume dell'infusione deve essere valutato attentamente in relazione all'età e al peso del paziente.

Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

- Il medicinale non utilizzato e tutti i materiali che sono stati a contatto con Waskyra (rifiuti solidi e liquidi) devono essere manipolati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana.

Esposizione accidentale

- In caso di esposizione accidentale, seguire le linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana. Le superfici di lavoro e i materiali che sono stati potenzialmente a contatto con Waskyra devono essere decontaminati con un disinfettante appropriato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Roma
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1996/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Waskyra in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del materiale educativo per i genitori/prestatori di assistenza e gli operatori sanitari, i dettagli riguardanti la prescrizione limitata e il modulo di accesso controllato/consenso al prodotto, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Gli strumenti di consulenza educativa/di sicurezza per gli operatori sanitari devono evidenziare gli importanti rischi di Waskyra con indicazioni su come ridurre al minimo i rischi, tra cui il potenziale rischio di leucemia/linfoma o di neoplasie a carico di organi solidi e la necessità di monitorare i pazienti trattati per segni e sintomi di trasformazione oncogenica, leucemia o linfoma o neoplasie a carico di organi solidi e i potenziali rischi di mancato attecchimento e renderli consapevoli dell'importanza del monitoraggio e del follow-up a lungo termine.

Per quanto riguarda i genitori/prestatori di assistenza, il materiale educativo indica quali azioni intraprendere nonché quando e come contattare il medico specialista in caso di effetti indesiderati, eventuali sintomi o preoccupazioni e come segnalare reazioni avverse al farmaco, nonché l'importanza di un monitoraggio regolare e a lungo termine.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio assicura che in ogni Stato membro in cui Waskyra è commercializzato è in vigore un sistema volto a controllarne la distribuzione al di fuori del livello di controllo garantito da misure di routine per la minimizzazione dei rischi.

Devono essere soddisfatti i seguenti requisiti prima che il prodotto venga prescritto, prodotto, erogato e usato:

- Waskyra sarà disponibile solo attraverso centri di trattamento qualificati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per garantire la tracciabilità delle cellule del paziente e del farmaco prodotto tra l'ospedale dove avviene il trattamento e il sito di produzione.
- Waskyra sarà somministrato presso un centro trapianti specializzato da medici con esperienza precedente nel trattamento e nella gestione di pazienti affetti da sindrome di Wiskott-Aldrich e nell'uso di prodotti di terapia genica ex vivo con CD34+ autologhe.
- Prima di iniziare il trattamento è necessario compilare il modulo di consenso al prodotto.
- La selezione dei centri di trattamento sarà effettuata, se del caso, in collaborazione con le autorità sanitarie nazionali.
- Gli operatori sanitari saranno formati sugli strumenti di consulenza educativa/di sicurezza per il medico nell'ambito del processo di qualificazione del centro.

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di sicurezza interventistico post-autorizzativo (PASS): Al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Waskyra nei pazienti di età pari o superiore a 6 mesi affetti da sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) che presentano una mutazione del gene WAS e per i quali il trapianto di cellule staminali ematopoietiche è appropriato e non è disponibile alcun donatore adeguato di cellule staminali ematopoietiche con antigene leucocitario umano compatibile, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio interventistico post-autorizzativo, secondo un protocollo concordato.	Relazione finale dello studio clinico: 31 dicembre 2046

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CASSETTA METALLICA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Waskyra $2-10 \times 10^6$ cellule/mL, dispersione per infusione
etuvetidigene autotemcel (cellule CD34⁺)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane.

Ogni sacca per infusione specifica per il paziente contiene etuvetidigene autotemcel a una concentrazione lotto-dipendente di una popolazione arricchita di cellule CD34⁺ autologhe che contiene cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC) trasdotte *ex vivo* utilizzando un vettore lentivirale che codifica per il gene umano della sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS).

Ogni sacca per infusione da 10-20 mL contiene $2-10 \times 10^6$ cellule/mL

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche dimetilsolfossido, soluzione di albumina umana e sodio cloruro. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione

Una sacca per infusione da 10-20 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per uso autologo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Periodo di validità dopo lo scongelamento: 2 ore a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C).

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare congelato (< -130 °C). Conservare la sacca per infusione nella cassetta metallica fino a quando non è pronta per lo scongelamento e la somministrazione. Non aprire l'involucro prima dello scongelamento. Una volta scongelata non congelare nuovamente.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla gestione di materiali di origine umana.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Roma
Italia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1996/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

DIN:
ID COI:
SEC:
Lotto:
ID sacca:

Vedere il foglio informativo del lotto per il numero di sacche per infusione e di cellule CD34⁺ per sacca per questo paziente.

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

Non pertinente.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

INVOLUCRO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Waskyra $2-10 \times 10^6$ cellule/mL, dispersione per infusione
etuvetidigene autotemcel (cellule CD34⁺)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane.

Ogni sacca per infusione specifica per il paziente contiene etuvetidigene autotemcel a una concentrazione lotto-dipendente di una popolazione arricchita di cellule CD34⁺ autologhe che contiene cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC) trasdotte *ex vivo* utilizzando un vettore lentivirale che codifica per il gene umano della sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS).

Ogni sacca per infusione da 10-20 mL contiene $2-10 \times 10^6$ cellule/mL

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche dimetilsolfossido, soluzione di albumina umana e sodio cloruro.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per infusione

Una sacca per infusione da 10-20 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Solo per uso autologo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Periodo di validità dopo lo scongelamento: 2 ore a temperatura ambiente (20 °C-25 °C)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare e trasportare congelato (< -130 °C). Conservare la sacca per infusione nella cassetta metallica fino a quando non è pronta per lo scongelamento e la somministrazione. Non aprire l'involucro prima dello scongelamento. Una volta scongelata non congelare nuovamente.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla gestione di materiali di origine umana.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Roma
Italia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1996/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

DIN:
ID COI:
SEC:
Lotto:
ID sacca:

Vedere il foglio informativo del lotto per il numero di sacche per infusione e di cellule CD34⁺ per sacca per questo paziente.

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

Non pertinente.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SACCA PER INFUSIONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Waskyra 2-10 × 10⁶ cellule/mL, dispersione per infusione
etuvetidigene autotemcel (cellule CD34⁺)
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

Periodo di validità dopo lo scongelamento: 2 ore a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C)

4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto:
DIN:
SEC:
ID sacca:
ID COI

Vedere il foglio informativo del lotto per il numero di sacche per infusione e di cellule CD34⁺ per sacca per questo paziente.

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 - 20 ml di dispersione cellulare per sacca.

6. ALTRO

Solo per uso autologo.

DATI DA RIPORTARE SUL FOGLIO INFORMATIVO DEL LOTTO INCLUSO IN OGNI SPEDIZIONE PER UN PAZIENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Waskyra 2-10 × 10⁶ cellule/mL, dispersione per infusione
etuvetidigene autotemcel (cellule CD34⁺)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Popolazione arricchita di cellule CD34⁺ autologhe che contiene cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC) trasdotte *ex vivo* con un vettore lentivirale che codifica per il gene della sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) umana.

3. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ E DOSE DEL MEDICINALE:

INFORMAZIONI SUL(I) LOTTO(I) FORNITO(I)

Il(I) seguente(i) lotto(i) è(sono) incluso(i) nella spedizione:

Numero del lotto	ID sacca	Volume della dispersione per infusione (mL)	Dosaggio (x 10 ⁶ cellule/mL)	Cellule CD34 ⁺ totali (x 10 ⁶)	Data di scadenza (GG-MM-AAAA)

Numero totale di sacche:

Numero totale di cellule CD34⁺ (x 10⁶):

La dose fornita (calcolata in base al peso del paziente al momento del prelievo delle cellule) è di:
 × 10⁶ cellule CD34⁺/kg

La dose minima raccomandata di Waskyra da somministrare è di 7 × 10⁶ cellule CD34⁺/kg. Nelle sperimentazioni cliniche sono state somministrate dosi fino a 31 × 10⁶ cellule CD34⁺/kg.

La **dose da somministrare** deve essere definita dal medico curante in base al numero totale di cellule CD34⁺ fornite, al peso del paziente al momento del trattamento e al fatto che ogni sacca utilizzata deve essere somministrata interamente.

Quando è necessaria più di una sacca di Waskyra, prima dell'infusione si deve garantire che il volume del medicinale da somministrare sia compatibile con il **limite di DMSO** raccomandato, ovvero il volume totale di DMSO somministrato deve essere < 1 % del volume plasmatico stimato del paziente.

Il volume massimo di Waskyra da somministrare deve dunque rimanere < 20 % del volume plasmatico stimato del paziente.

4. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

5. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Conservare questo documento e tenerlo a disposizione durante i preparativi per la somministrazione di Waskyra

Solo per uso autologo.

6. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

ISTRUZIONI PER LA CONSERVAZIONE E L'USO

Conservare e trasportare congelato (< -130 °C). Conservare la sacca per infusione nella cassetta metallica fino a quando non si è pronti per lo scongelamento e la somministrazione. Non aprire l'involucro prima dello scongelamento. Una volta scongelato non congelare nuovamente.

Periodo di validità: 6 mesi a < -130 °C. Periodo di validità dopo lo scongelamento: 2 ore a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C)

7. DATA DI SCADENZA E ALTRE INFORMAZIONI SPECIFICHE SUL LOTTO

Le informazioni sono presentate nella tabella del precedente paragrafo 3.

8. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla gestione di materiali di origine umana.

9. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

ID COI:

Peso alla prima raccolta (kg):

DIN:

SEC:

10. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fondazione Telethon ETS

Via Varese 16/B
00185 Roma
Italia

11. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/25/1996/001

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente o chi lo assiste

Waskyra 2-10 × 10⁶ cellule/mL, dispersione per infusione etuvetidigene autotemcel

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che a lei (o a suo/a figlio/a) venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Il medico o l'infermiere le consegneranno una scheda per il paziente che contiene importanti informazioni sulla sicurezza del trattamento con Waskyra. La legga attentamente e segua le istruzioni che vi sono contenute.
- Porti sempre con sé la scheda per il paziente e la mostri sempre al medico o all'infermiere che la visitano o in caso di ricovero in ospedale.
- Le informazioni contenute in questo foglio sono destinate a lei o a suo/a figlio/a, ma nel foglio è usato solo il termine «lei/le».

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Waskyra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Waskyra
3. Come viene prodotto e somministrato Waskyra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Waskyra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Waskyra e a cosa serve

Waskyra è un prodotto di terapia genica contenente il principio attivo etuvetidigene autotemcel. Un prodotto di terapia genica agisce introducendo un gene nell'organismo per correggere un difetto genetico. Questo medicinale è prodotto appositamente per lei a partire da cellule che appartengono al suo stesso sangue.

Waskyra è usato per il trattamento di una grave malattia chiamata sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) in persone di età pari o superiore a 6 mesi che presentano una mutazione del gene WAS e per le quali il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSC) è appropriato ma nessun membro della famiglia è adatto a donare cellule staminali ematopoietiche da trapiantare. Le cellule staminali ematopoietiche sono cellule immature che possono svilupparsi in tutti i tipi di cellule del sangue, compresi i globuli bianchi, i globuli rossi e le piastrine (componenti che favoriscono la coagulazione del sangue).

Le persone affette da WAS presentano una mutazione (variazione) del gene che fornisce le istruzioni per la produzione della proteina WAS. La proteina WAS aiuta i globuli bianchi a muoversi e a lavorare correttamente per combattere le infezioni e aiuta le piastrine a formarsi correttamente per fermare i sanguinamenti. Una mutazione del gene fa sì che la proteina WAS sia difettosa o mancante. Ciò può comportare complicanze potenzialmente letali, come episodi emorragici e infezioni.

Waskyra è preparato utilizzando le sue cellule staminali ematopoietiche, che vengono modificate in laboratorio utilizzando un virus. Questo virus è stato modificato in modo da non potersi diffondere nell'organismo, ma può portare una copia corretta del gene WAS nelle cellule staminali ematopoietiche. Le cellule staminali ematopoietiche modificate sono restituite al paziente mediante infusione (flebo) e possono produrre cellule del sangue in grado di produrre la proteina WAS, il che ci si attende che migliori la malattia.

Se ha domande sull'azione di Waskyra o sul motivo per cui questo medicinale le è stato prescritto, si rivolga al medico.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Waskyra

Non deve ricevere Waskyra

- se è allergico ad uno qualsiasi dei componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa di essere allergico, chiedi consiglio al medico;
- se è stato precedentemente sottoposto a terapia genica a base di cellule staminali del sangue o a un trapianto allogenico di HSC con evidenza di cellule residue provenienti dal donatore.

Avvertenze e precauzioni

Prima che le venga somministrato Waskyra

Il medico:

- le controllerà i polmoni, il cuore, i reni, il fegato, il cervello, la pelle, la tiroide nonché i parametri vitali come la pressione sanguigna. Prima del trattamento è necessaria una valutazione medica generale.
- Cercherà eventuali segni di infezione. Qualsiasi infezione deve essere trattata prima della somministrazione di Waskyra.
- Effettuerà controlli relativi a epatite B, epatite C, virus della leucemia umana a cellule T (HTLV), HIV o infezione da micoplasmi. Se ha un'infezione attiva da parte di uno di questi agenti, il trattamento con Waskyra può essere rinviato o sospeso.
- Controllerà il midollo osseo per assicurarsi che lei non abbia segni di leucemia o mielodisplasia (una condizione in cui il midollo osseo non produce abbastanza cellule del sangue o piastrine sane). Se manifesta segni di queste affezioni, è possibile che lei non possa sottoporsi al trattamento con Waskyra.

Prima del trattamento con Waskyra

- Prima che le venga somministrato, Waskyra viene testato per verificare l'assenza di microbi infettivi, dato che esiste un rischio teorico di infezione. I medici e gli infermieri monitoreranno la presenza di segni di infezione durante l'infusione, come febbre, brividi, sudorazione, stanchezza, mal di gola ecc., e forniranno un trattamento, se necessario. Se manifesta segni e sintomi, si rivolga al medico.

Quando le viene somministrato Waskyra

- Le informazioni sui medicinali a base di cellule come Waskyra devono essere conservate in ospedale per 30 anni. Le informazioni conservate saranno il suo nome e il numero di lotto di Waskyra che ha ricevuto.

Dopo il trattamento con Waskyra

- Dopo la somministrazione di Waskyra, sarà monitorato con esami del sangue periodici che comprenderanno la misurazione della quantità degli anticorpi noti come *immunoglobuline* nel sangue. Se il livello di immunoglobuline è basso, potrebbe avere bisogno di una terapia sostitutiva con immunoglobuline. Se necessario, il medico ne discuterà con lei.
- Possono esserle somministrati antinfettivi (antibatterici, antimicotici, antivirali) per la prevenzione e la gestione delle infezioni, soprattutto durante il periodo di neutropenia successivo al condizionamento. Durante il ricovero devono essere impiegate misure di controllo delle infezioni e procedure di isolamento, secondo i protocolli clinici locali.
- La carica virale di citomegalovirus, virus di Epstein-Barr, virus dell'herpes simplex e adenovirus sarà determinata settimanalmente sul sangue periferico fino al giorno +90. In caso di risultato ripetutamente negativo, l'intervallo tra i test potrebbe essere prolungato dopo il giorno +90. Se risulta positivo al citomegalovirus, sarà somministrata una terapia preventiva a base di ganciclovir, valganciclovir o foscarnet, secondo gli standard locali.
- È possibile che manifesti una grave diminuzione del numero di cellule del sangue, compresa una grave diminuzione del numero di neutrofili, per diverse settimane dopo il condizionamento e l'infusione di Waskyra. Pertanto, è necessario che venga monitorato frequentemente mediante conta ematica completa per almeno 6 settimane dopo l'infusione o fino al recupero dell'ematopoiesi e che le infezioni vengano gestite secondo le linee guida standard e il giudizio medico. In caso di stanchezza e debolezza, infezioni e facile formazione di lividi e sanguinamenti deve consultare il medico. La trasfusione di supporto di eritrociti concentrati irradiati e piastrine deve essere somministrata secondo il giudizio medico e la prassi istituzionale.
- L'insuccesso dell'attecchimento è un rischio potenzialmente importante dopo l'infusione di Waskyra. In caso di persistente diminuzione del numero di neutrofili, o prima sulla base del giudizio medico, deve essere iniziata una terapia a base di fattore di crescita (fattore stimolante le colonie di granulociti) per stimolare il recupero del midollo osseo. Se persistono mancato attecchimento e basso numero di neutrofili nonostante l'uso del fattore stimolante le colonie di granulociti, si raccomanda la somministrazione di cellule staminali autologhe di riserva non trasdotte.
- Dopo il trattamento può esserle chiesto di essere monitorato per un massimo di 15 anni per comprendere meglio gli effetti a lungo termine di Waskyra.
- Se necessita di una trasfusione di sangue prima e dopo la somministrazione di Waskyra, i prodotti che le vengono somministrati devono essere irradiati. Questo trattamento riduce i globuli bianchi, chiamati linfociti, per ridurre al minimo il rischio di una reazione alla trasfusione. Il medico la monitorerà per verificare l'eventuale insorgenza di reazioni alla trasfusione di sangue.
- L'inserimento di un nuovo gene nelle cellule staminali potrebbe contribuire al rischio di tumori del sangue come leucemia (tumore dei globuli bianchi) e linfoma (tumore dei linfociti, globuli bianchi coinvolti nelle difese dell'organismo). Sebbene finora non vi siano prove in tal senso nelle sperimentazioni cliniche, ciò rimane possibile a causa della natura del medicinale. Dopo il trattamento, il medico la monitorerà per verificare la presenza di eventuali segni di leucemia o linfoma o di tumori maligni di organi solidi.
- Waskyra viene preparato utilizzando parti di un virus che sono state modificate in modo da non causare infezioni. Ciò può causare un risultato falso positivo al test sull'HIV. In caso di necessità, possono essere utilizzati test più specifici per escludere l'infezione da HIV.
- Il principio attivo di Waskyra può essere temporaneamente escreto attraverso il sangue, lo sperma, il latte materno o i rifiuti corporei, un processo chiamato «shedding». Dopo il

trattamento con Waskyra, non potrà quindi donare sangue, componenti del sangue (plasma), organi, tessuti o cellule.

Quando il trattamento con Waskyra non può essere completato

La produzione di Waskyra potrebbe non avere successo se la quantità di cellule staminali prelevate dal sangue non è sufficiente o se vi sono difficoltà nella preparazione del medicinale dopo la raccolta delle cellule staminali. In questo caso, le potrebbe essere chiesto di ripetere la raccolta delle cellule staminali, se possibile, o le potrebbe essere offerto un altro trattamento.

Prima di ricevere Waskyra, verrà somministrato un medicinale condizionante per rimuovere le cellule dal midollo osseo, fornendo spazio affinché le cellule staminali modificate geneticamente di Waskyra attecchiscano nel midollo osseo.

Se Waskyra non può essere somministrato dopo aver ricevuto il medicinale condizionante, o se le cellule staminali modificate non attecchiscono nell'organismo, il medico può somministrarle un'infusione di cellule di salvataggio provenienti dal campione di riserva precedentemente raccolto (vedere anche paragrafo 3, «*Come viene somministrato Waskyra*»). Alle cellule di salvataggio non è stato aggiunto il gene *WAS* funzionante e non produrranno la proteina WAS. Per maggiori dettagli, si rivolga al medico.

La sicurezza e l'efficacia di Waskyra nei pazienti di età inferiore a 6 mesi non sono state stabilite. Non sono disponibili dati e Waskyra non può essere somministrato a pazienti di età inferiore a 6 mesi.

Altri medicinali e Waskyra

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli non soggetti a prescrizione medica.

- I Non deve assumere alcun medicinale per l'infezione da HIV da almeno un mese prima della somministrazione dei medicinali per la mobilitazione o del prelievo di campioni di sangue, fino ad almeno 7 giorni dopo l'infusione di Waskyra, in quanto tali medicinali potrebbero avere un effetto sulla produzione e sul funzionamento iniziale di Waskyra.
- I Non le devono essere somministrati **vaccini vivi** per 6 settimane prima della somministrazione del medicinale condizionante per preparare il trattamento con Waskyra, né dopo il trattamento mentre il suo sistema immunitario (il sistema di difesa dell'organismo) si sta riprendendo.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Waskyra non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Gravidanza e allattamento

Questo trattamento non deve essere somministrato durante la gravidanza a causa dei possibili effetti del medicinale condizionante. Gli effetti di Waskyra nelle donne in gravidanza non sono noti. Parli con il medico riguardo a un'eventuale gravidanza dopo la somministrazione di Waskyra.

Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza dopo il trattamento con Waskyra, si rivolga immediatamente al medico.

Se è una donna in età fertile, sarà sottoposta a un test di gravidanza prima di iniziare l'assunzione dei medicinali di mobilitazione e condizionamento, per assicurarsi che non sia in gravidanza.

Contracezione negli uomini e nelle donne

Se è una donna in età fertile o un uomo in grado di procreare deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace dall'inizio del trattamento di mobilizzazione e per almeno 6 mesi dopo la somministrazione di Waskyra. Si rivolga al medico per sapere quali metodi di contraccezione sono appropriati.

Allattamento

L'allattamento deve essere interrotto durante il condizionamento a causa dei possibili effetti del medicinale condizionante. Non è noto se i componenti di Waskyra possano passare nel latte materno.

Il medico discuterà con lei il beneficio dell'allattamento per il bambino rispetto ai potenziali rischi del trattamento.

Fertilità negli uomini e nelle donne

Dopo aver ricevuto il medicinale condizionante, potrebbe non avere più la possibilità di iniziare una gravidanza o di procreare. Prima del trattamento, deve discutere le opzioni disponibili con il medico. Queste possono includere la conservazione del materiale riproduttivo (ad esempio, ovuli, sperma) da utilizzare in un momento successivo.

Waskyra contiene sodio e dimetilsolfossido (DMSO)

Questo medicinale contiene 35-560 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) in ogni dose. Ciò equivale al 2-28 % della dose massima giornaliera raccomandata di sodio per un adulto. Il livello massimo di assunzione raccomandato di 2 g/giorno di sodio negli adulti deve essere ridotto in base al fabbisogno energetico dei bambini rispetto a quello degli adulti.

Questo medicinale contiene 55 mg/mL di DMSO (una sostanza usata per conservare le cellule congelate) che può provocare reazioni allergiche improvvise e gravi. Il medico o l'infermiere la devono monitorare attentamente per verificare l'eventuale manifestarsi di reazioni durante l'infusione e ogni ora, per 3 ore, dopo l'infusione.

3. Come viene prodotto e somministrato Waskyra

Poiché Waskyra è prodotto dalle sue cellule staminali ematopoietiche, il suo sangue verrà raccolto per preparare il medicinale circa 2-3 mesi prima del trattamento. Le cellule staminali possono essere raccolte dal suo sangue, che viene prelevato da una vena. Per maggiori dettagli, si rivolga al medico.

Quando le cellule staminali vengono raccolte dal sangue:

- Le saranno somministrati due tipi di medicinali prima della somministrazione di Waskyra:
 - **un medicinale per la mobilizzazione**, per spostare le cellule staminali del sangue dal midollo osseo al flusso sanguigno
 - **medicinali di condizionamento**, per creare spazio nel midollo osseo per le nuove cellule staminali che le verranno somministrate

Per maggiori informazioni, faccia riferimento ai fogli illustrativi di questi medicinali.

(Per maggiori informazioni su questi medicinali, compresi i possibili effetti indesiderati, vedere paragrafo 3 «*Come è stato prodotto e somministrato Waskyra*» e paragrafo 4 «*Possibili effetti indesiderati*»).

- La raccolta delle cellule staminali del sangue avverrà da un catetere venoso centrale posizionato temporaneamente. Un catetere venoso centrale è un tubo sottile e flessibile che viene inserito da un medico in una grande vena per accedere al flusso sanguigno. Prima di iniziare il trattamento di condizionamento, verrà posizionato un altro catetere per consentire l'infusione di Waskyra e

di altri medicinali e la raccolta del sangue per i test. Quando viene inserito un catetere, possono verificarsi effetti indesiderati, come infezioni e sanguinamento, sebbene non tutte le persone li manifestino. Il medico e gli infermieri monitoreranno la comparsa di eventuali complicanze.

- Le sarà innanzitutto somministrato un cosiddetto «medicinale per la mobilitazione», per spostare le cellule staminali del sangue dal midollo osseo al flusso sanguigno (vedere paragrafo 2 «Avvertenze e precauzioni»).
- Le cellule staminali del sangue possono poi essere raccolte da una macchina che separa i componenti del sangue (*macchina per aferesi*). Può essere necessario più di 1 giorno per raccogliere abbastanza cellule staminali del sangue per la produzione di Waskyra.

Le cellule staminali raccolte dal sangue saranno suddivise in:

- Il **campione di riserva**, che sarà congelato e conservato, per essere somministrato come cellule staminali di salvataggio se Waskyra non può essere somministrato o non funziona (vedere «Quando il trattamento con Waskyra non può essere completato» al paragrafo 2).
- Il **campione di trattamento**, che sarà fornito al fabbricante per produrre Waskyra inserendo una copia funzionante del gene WAS nelle cellule staminali del campione.

Come viene somministrato Waskyra

- Waskyra sarà somministrato in un centro di trattamento qualificato e da medici formati all'uso di questo tipo di medicinale.
- Waskyra viene somministrato mediante flebo (infusione) in vena (per via endovenosa) attraverso un catetere venoso centrale. È possibile che venga somministrata più di una sacca di medicinale.
- I medici verificheranno che le sacche per infusione di Waskyra siano tutte identificate come prodotte a partire dal suo campione.
- Waskyra è un trattamento somministrato una sola volta. Non le sarà somministrato di nuovo.

Quando	Cosa succede	Perché
Circa 2 mesi prima dell'infusione di Waskyra	I medicinali per la mobilitazione sono somministrati mediante iniezione sottocutanea per 4-6 giorni	Per spostare le cellule staminali del sangue dal midollo osseo al flusso sanguigno
Circa 2 mesi prima dell'infusione di Waskyra	Il sangue mobilizzato viene raccolto in 2-3 giorni	Per ottenere cellule staminali del sangue per produrre Waskyra. Parte delle cellule staminali raccolte sarà tenuta da parte, per fungere da cellule di salvataggio, se necessario
Circa 3 settimane prima dell'infusione di Waskyra	Un medicinale chiamato rituximab viene somministrato una sola volta in vena attraverso il catetere	Per ridurre il numero di globuli bianchi che producono anticorpi diretti contro l'organismo e aiutare le cellule corrette geneticamente a stabilirsi dopo l'infusione di Waskyra

5 giorni prima dell'infusione di Waskyra	Due medicinali per il condizionamento (busulfan e fludarabina) vengono somministrati in ospedale per 2-3 giorni in vena attraverso il catetere	Per preparare il midollo osseo al trattamento. Questi medicinali distruggono le cellule del midollo osseo, in modo da poter essere sostituite dalle cellule corrette geneticamente di Waskyra
Da 15 a 30 minuti prima dell'infusione di Waskyra	Può essere somministrato un medicinale chiamato antistaminico	Per aiutare a prevenire una reazione allergica all'infusione.
Inizio dell'infusione di Waskyra	Waskyra viene somministrato mediante una flebo (infusione) in vena. Ciò avviene in ospedale e richiede circa 30 minuti per ogni sacca per infusione. Il numero di sacche varia a seconda del paziente.	Per iniettare le cellule staminali contenenti il gene WAS corretto nel flusso sanguigno, che le porterà al midollo osseo
Dopo l'infusione di Waskyra	Rimarrà in ospedale per circa 4-8 settimane	Per recuperare. Sarà monitorato per verificare se il trattamento funziona e se gli eventuali effetti indesiderati possono essere trattati fino a quando il medico non avrà accertato che è sicuro per lei lasciare l'ospedale

4. Possibili effetti indesiderati

Durante le sperimentazioni cliniche condotte con Waskyra non sono stati attribuiti effetti indesiderati al medicinale stesso. Tuttavia, le procedure e i medicinali necessari per ricevere il medicinale, in associazione allo stato della sua malattia, possono causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi: si rivolga immediatamente a un medico

Consulti immediatamente e con urgenza un medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi (che possono essere gravi):

Una combinazione di diversi dei seguenti sintomi: febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), brividi, tosse, respiro affannoso, battito cardiaco accelerato, confusione, sensazione di malessere molto intenso. Ciò può indicare infezioni gravi (inclusa infezione da Aspergillus), sepsi (inclusa sepsi da Pseudomonas) o polmonite da aspirazione: si rivolga immediatamente a un medico.

Lividi o sanguinamenti insoliti, pelle pallida, stanchezza estrema, confusione, riduzione della minzione o gonfiore di gambe/caviglie possono essere indicativi di coaguli di sangue in piccoli vasi sanguigni, la cosiddetta «microangiopatia trombotica»: si rivolga con urgenza a un medico.

Una combinazione di dolore allo stomaco/alla pancia, gonfiore, improvviso aumento di peso, ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero) e urine scure suggerisce una grave malattia del fegato (malattia veno-occlusiva epatica) che può verificarsi dopo la somministrazione di medicinali per il condizionamento: contatti immediatamente un medico.

Sanguinamento gastrointestinale superiore: vomito di sangue o di materiale che assomiglia a fondi di caffè; feci nere, catramose; sensazione di svenimento o capogiro: si rivolga immediatamente a un medico.

Reazioni di ipersensibilità (allergiche) gravi, che possono includere shock, eruzione cutanea o orticaria, prurito, vampate, gonfiore delle labbra, del viso, della lingua o della gola, respiro sibilante o difficoltà respiratorie, capogiri o svenimento: si rivolga immediatamente e con urgenza a un medico.

Reazione alla trasfusione (durante o dopo una trasfusione): febbre o brividi, respiro affannoso, dolore toracico/dorsale, urine scure: si rivolga immediatamente a un medico.

Altri effetti indesiderati (elencati per frequenza, a partire da quello più frequente)

Molto comune (può riguardare più di una 1 persona su 10)

Stomatite (dolore o ulcere in bocca)

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)

Influenza

Infezioni delle vie urinarie

Neutropenia (basso numero di globuli bianchi)

Anemia (basso numero di globuli rossi)

Dolore addominale

Diarrea emorragica (diarrea con sangue)

Vomito

Orticaria

Shock

Tumefazione del labbro

Ulcera aftosa (ulcere della bocca)

Eritema (arrossamento della pelle)

Piressia (febbre)

Infiammazione delle mucose (infiammazione della mucosa della bocca, del naso/della gola o dell'intestino)

Aumento dei livelli di enzimi epatici (osservati negli esami del sangue)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Waskyra

Queste informazioni sono destinate esclusivamente ai medici.

Poiché questo medicinale sarà somministrato in ospedale, l'ospedale è responsabile della corretta conservazione del medicinale prima e durante il suo utilizzo, nonché del suo corretto smaltimento.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulle etichette del contenitore esterno e della sacca per infusione.

Non usi questo medicinale se la sacca per infusione è danneggiata o se il contenuto fuoriesce.

Conservare a temperatura inferiore a -130 °C. Non scongelare il prodotto fino a quando non è pronto per l'uso. Una volta scongelato, conservare a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) e utilizzarlo entro

2 ore. Per i prodotti formulati a 2×10^6 cellule/mL, il tempo massimo a temperatura ambiente deve essere di 45 minuti. Non congelare nuovamente.

Conservare la sacca o le sacche per infusione nella cassetta o nelle cassette metalliche fino allo scongelamento.

Non aprire l'involucro prima dello scongelamento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali sulla gestione di materiali di origine umana.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Waskyra

Il principio attivo è etuvetidigene autotemcel ed è costituito dalle sue cellule staminali che contengono copie funzionanti del gene WAS.

Ogni sacca per infusione specifica per il paziente di Waskyra contiene $2-10 \times 10^6$ cellule/mL di popolazione cellulare vitale arricchita di CD34+ a una concentrazione lotto-dipendente.

Gli altri componenti sono dimetilsolfossido (DMSO), sodio cloruro e soluzione di albumina umana (vedere paragrafo 2, «*Waskyra contiene sodio e DMSO*»).

Questo medicinale contiene cellule del sangue umano geneticamente modificate.

Descrizione dell'aspetto di Waskyra e contenuto della confezione

La dispersione per infusione di Waskyra è una dispersione cellulare da limpida a leggermente torbida, da incolore a gialla o rosa.

Waskyra è fornito in una o più sacche per infusione da 50 mL in etilene vinil acetato (EVA), contenenti 10 - 20 mL di dispersione per infusione. Ogni sacca per infusione con due attacchi del perforatore disponibili è confezionata in un involucro in EVA e posta all'interno di una cassetta metallica.

Waskyra viene spedito dall'impianto di produzione alla struttura di stoccaggio del centro di trattamento in un criocontenitore, che può contenere più cassette metalliche destinate a un singolo paziente. Ogni cassetta metallica contiene una sacca per infusione di Waskyra.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Roma
Italia

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari

È importante leggere l'intero contenuto di questa procedura prima di somministrare Waskyra.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Waskyra deve essere trasportato all'interno della struttura in contenitori chiusi, infrangibili e a prova di perdita.

- Questo medicinale contiene cellule ematiche umane geneticamente modificate. Gli operatori sanitari che manipolano Waskyra devono prendere le opportune precauzioni (indossare guanti, indumenti protettivi e protezione per gli occhi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.
- Waskyra deve rimanere sempre a una temperatura $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, fino a quando il contenuto della sacca non viene scongelato per l'infusione.
- Verificare inoltre il numero totale di sacche per infusione da somministrare rispetto alle informazioni specifiche per il paziente contenute nel foglio informativo del lotto (LIS).

Definire la dose da somministrare

- Il volume dell'infusione deve essere valutato attentamente in relazione all'età e al peso del paziente. Quando la dose di Waskyra da somministrare è contenuta in più di una sacca, prima dell'infusione è necessario verificare che il volume del medicinale da somministrare sia compatibile con il limite raccomandato di DMSO, ovvero il volume totale di DMSO somministrato deve essere $< 1\%$ del volume plasmatico stimato del paziente. Il volume massimo di Waskyra da somministrare deve dunque rimanere $< 20\%$ del volume plasmatico stimato del paziente.

Preparazione per l'infusione

- A un paziente possono essere destinate più sacche per infusione. Ogni sacca per infusione è fornita all'interno di un involucro, contenuto in una cassetta metallica.
- Ciascuna sacca per infusione dotata di involucro deve essere conservata all'interno della propria cassetta metallica in vapori di azoto liquido a $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ finché non si è pronti per lo scongelamento e l'infusione.
- Verificare che tutte le sacche per infusione siano presenti e che nessuna sacca per infusione abbia superato la data di scadenza utilizzando il foglio informativo del lotto allegato.

Controllo prima dello scongelamento

- Non rimuovere la cassetta metallica dalla conservazione criogenica né scongelare Waskyra fino a quando il paziente non è pronto per l'infusione. I tempi di scongelamento di ciascuna sacca per infusione contenente Waskyra e dell'infusione stessa devono essere coordinati. Confermare in

anticipo l'orario dell'infusione e regolare il tempo di inizio dello scongelamento in modo che Waskyra sia disponibile per l'infusione quando il destinatario è pronto.

- Aprire la cassetta metallica e ispezionare l'involucro e la sacca per infusione per verificarne l'integrità prima dello scongelamento. In caso di compromissione di una sacca per infusione, seguire le linee guida locali per la gestione dei rifiuti di materiale di origine umana e contattare immediatamente il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.
- Prima di scongelare Waskyra è necessario verificare che l'identità del paziente corrisponda alle informazioni uniche sul paziente riportate sulle etichette dell'imballaggio. Waskyra è destinato esclusivamente all'uso autologo. Non scongelare o somministrare Waskyra se le informazioni riportate sull'etichetta specifica per il paziente sulla sacca per infusione non corrispondono al paziente previsto.

Scongelamento

Dopo l'accurata rimozione dalla cassetta metallica, scongelare la sacca per infusione nel suo involucro sigillato a 37 °C in un dispositivo per lo scongelamento controllato, fino a quando non si veda più ghiaccio nella sacca per infusione.

- Una volta completato lo scongelamento, la sacca deve essere rimossa immediatamente dal dispositivo per lo scongelamento. Per mantenere la vitalità del prodotto, non appena lo scongelamento è completo, si raccomanda di somministrare Waskyra immediatamente.
- L'involucro deve essere aperto con cautela per rimuovere la sacca per infusione, che deve essere tenuta a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) fino al momento dell'infusione.
- Massaggiare delicatamente la sacca per infusione per risospendere le cellule. Il contenuto della sacca per infusione deve essere ispezionato per verificare che non vi siano residui di aggregati cellulari visibili. Piccoli grumi di materiale cellulare devono essere dispersi con una leggera miscelazione manuale. Non agitare la sacca.
- La sacca per infusione non deve essere lavata, centrifugata, campionata e/o risospesa in nuovi mezzi prima dell'infusione.
- Waskyra non deve essere irradiato poiché l'irradiazione potrebbe portare all'inattivazione del prodotto.
- Se viene fornita più di una sacca per infusione per la dose di trattamento del paziente, la sacca successiva deve essere scongelata solo dopo che il contenuto della sacca precedente è stato completamente infuso.

Somministrazione

- Waskyra deve essere somministrato come infusione endovenosa tramite un catetere venoso centrale, secondo le procedure standard del centro di trattamento qualificato per i prodotti di terapia cellulare.
- Il set di somministrazione consigliato consiste in un set per trasfusione di sangue dotato di un filtro da 200 µm.
- Ogni sacca deve essere infusa per effetto della gravità entro 2 ore dallo scongelamento, comprese eventuali interruzioni durante l'infusione, per mantenere la massima vitalità del prodotto.
- La velocità massima di infusione è di 5 mL/kg/h e il contenuto di ogni sacca deve essere infuso nell'arco di circa 30 minuti.

- Quando è necessaria più di una sacca di Waskyra, deve essere scongelata una sacca di medicinale alla volta.
- I pazienti non precedentemente esposti a DMSO devono essere sottoposti ad attento monitoraggio. I parametri vitali (pressione sanguigna, frequenza cardiaca e saturazione di ossigeno) e la comparsa di eventuali sintomi devono essere monitorati fino a 3 ore dopo l'infusione.
- Al termine dell'infusione, lavare tutto il Waskyra rimasto nella sacca per infusione ed eventuali tubi associati con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) per garantire che venga infuso al paziente il maggior numero possibile di cellule. Il volume dell'infusione deve essere valutato attentamente in relazione all'età e al peso del paziente.

Precauzioni che devono essere prese per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale non utilizzato e tutti i materiali che sono stati a contatto con Waskyra (rifiuti solidi e liquidi) devono essere manipolati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana.

Esposizione accidentale

- In caso di esposizione accidentale, seguire le linee guida locali sulla manipolazione di materiali di origine umana. Le superfici di lavoro e i materiali che sono stati potenzialmente a contatto con Waskyra devono essere decontaminati con un disinfettante appropriato.