

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Waskyra $2-10 \times 10^6$ ląstelių/ml infuzinė dispersija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Waskyra (etuvetidigenas autotemcelas) yra genetiškai modifikuotomis autologinėmis CD34⁺ ląstelėmis praturtinta ląstelių frakcija, kurios sudėtyje yra kraujodaros kamieninių ir pirmtakų ląstelių (KKPL, angl. *haematopoietic stem and progenitor cells, HSPC*), kurios transdukuotos *ex vivo* naudojant lentiviruso vektorių, koduojantį žmogaus Viskoto-Aldricho (*Wiskott-Aldrich*) sindromo (WAS) geną.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Kiekviename konkrečiam pacientui skirtame Waskyra infuziniame maišelyje yra etuvetidigeno autotemcelo, kuriame yra nuo serijos priklausanti genetiškai modifikuotomis autologinėmis CD34⁺ ląstelėmis praturtintos ląstelių frakcijos koncentracija.

Vaistinis preparatas supakuotas į vieną ar kelis infuzinius maišelius su infuzine dispersija, kurioje viename kriogeninio konservavimo tirpalo mililitre suspenduota $2-10 \times 10^6$ gyvybingomis CD34⁺ ląstelėmis praturtintos ląstelių frakcijos.

Kiekviename konkrečiam pacientui skirtame infuziniame maišelyje yra 10–20 ml infuzinės dispersijos.

Kiekybinė informacija apie vaistinį preparatą, įskaitant nuo serijos priklausomą koncentraciją ir infuzinių maišelių, kurių turinį reikia suvesti, skaičių, pateikiama serijos informaciniame lape (angl. *Lot information sheet, LIS*), kuris pridedamas prie gydymui skirtą vaistinio preparato.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Viename šio vaistinio preparato mililitre yra 3,5 mg natrio ir 55 mg dimetilsulfoksido (DMSO) (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinė dispersija

Skaidri arba šiek tiek drumsta bespalvė, geltona arba rausva dispersija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Waskyra skirtas gydyti Viskoto–Aldricho sindromu (angl. *Wiskott-Aldrich Syndrome*, WAS) sergančius 6 mėnesių ir vyresnius pacientus, kuriems nustatyta WAS geno mutacija, kuriems galima persodinti kraujodaros kamienines ląsteles (KKL), bet nėra tinkamo pagal žmogaus leukocitų antigeną atitinkančio giminingo kraujodaros kamieninių ląstelių donoro.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Waskyra turi būti infuzuojamas į veną registruotojo reikalavimus atitinkančiame gydymo centre, o procedūrą turi atlikti gydytojas, turintis kraujodaros kamieninių ląstelių persodinimo (KKLP) patirties ir mokantis jį suleisti pacientams, gydomiems šiuo vaistiniu preparatu, bei kontroliuoti jų būklę.

Prieš mobilizaciją pradedama aferezė ir mažesnio intensyvumo kondicionavimas bei turi būti patvirtinta, kad kraujodaros kamieninių ląstelių persodinimas tinka pacientui.

Gydytojai turi peržiūrėti vaistinių preparatų, kurie vartojami parengiamajam gydymui, mobilizacijai į periferinį kraują ir kondicionavimui, preparato charakteristikų santraukas, kad pacientams būtų pateiktos atitinkamos rekomendacijos.

Dozavimas

Waskyra skirtas tik autologiniam vartojimui ir turi būti skiriamas tik kartą (žr. 4.4 skyrių).

Gydymas susideda iš vienos infuzijai skirtos dozės, kurios sudėtyje yra gyvybingų CD34⁺ ląstelių dispersija, esanti viename ar keliuose infuziniuose maišeliuose.

Pacientui skiriama Waskyra dozė nustatoma pagal paciento kūno svorį infuzijos metu.

Minimali rekomenduojama dozė yra 7×10^6 CD34⁺ ląstelių/kg kūno svorio.

Didžiausias Waskyra tūris, kurį galima infuzuoti pacientui, turi būti mažesnis nei 20 proc. apskaičiuotojo paciento plazmos tūrio (žr. 4.4 ir 6.6 skyrius).

Papildomos informacijos apie vaistinio preparato dozavimą pateikiama pridedamame serijos informaciniame lape (LIS).

Parengiamasis gydymas ir kondicionavimas

Prieš pradedant gydymą rituksimabu ir kondicionavimą, gydymą taikantis gydytojas turi patvirtinti, kad autologinė KKPL genų terapija yra klinikiniu požiūriu tinkama pacientui (žr. 4.4 skyrių).

Kondicionavimo negalima pradėti, kol negautas visas infuzinių maišelių, sudarančių reikiamą Waskyra dozę, rinkinys ir jo dar nėra įstaigoje, kurioje bus atliekama infuzija, ir kol nepatvirtinta, kad paruoštas atsarginis ląstelių rinkinys.

Mobilizacija į periferinį kraują ir aferezė

Autologinės CD34⁺ ląstelės išskiriamos iš mobilizuoto periferinio kraujo. Tai atliekama taikant aferezės procedūrą (-as) po mobilizacijos į periferinį kraują.

Siekiant surinkti CD34⁺ ląsteles vaistinio preparato gamybai ir sukaupti „atsarginių“ autologinių ląstelių, pacientams reikia atlikti kraujodaros kamieninių ir pirmtakų ląstelių (KKPL) mobilizacijos procedūrą, naudojant granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G-KSF) ir pleriksaforą, o po to atlikti leukaferzę.

Bendras KKPL kiekis, kurį rekomenduojama surinkti vaistinio preparato gamybai, yra 40×10^6 CD34⁺ ląstelių/kg. Be to, reikia surinkti ne mažiau kaip 3×10^6 CD34⁺ ląstelių/kg kaip

„atsarginių“ autologinių ląstelių. Šias atsargines ląsteles galima surinkti mobilizuoto periferinio kraujo aferezės būdu arba surenkant kaulų čiulpus.

Parengiamasis gydymas rituksimabu ir sumažinto intensyvumo kondicionavimo režimas

Kondicionavimui rekomenduojama naudoti busulfaną ir fludarabiną.

	Dienos iki vaistinio preparato infuzijos	Dozavimo režimas	Dozė
Rituksimabas	–22-a diena (+/- 1 diena)	–22-ą dieną (+/- 1 diena) prieš atliekant Waskyra infuziją, rekomenduojama į veną (IV) infuzuoti vieną dozę rituksimabo – monokloninio antikūno prieš CD20, siekiant prieš gydymą išnaikinti B ląsteles. Infuzijos greitis turi atitikti preparato charakteristikų santraukoje pateiktus nurodymus. Siekiant sumažinti galimų nepageidaujamų reakcijų atvejų skaičių, prieš atliekant rituksimabo infuziją, laikantis standartinių procedūrų, turi būti atlikta atitinkama premedikacija intraveniniu (IV) antihistamininiu vaistiniu preparatu, paracetamoliu ir steroidais. Po 6 valandų juos reikia suleisti dar kartą.	375 mg/m ²
Busulfanas	Nuo –4-os dienos iki –2-os dienos	Pacientui į veną (IV) bus suleista nuo kūno svorio priklausoma busulfano dozė. Pacientams numatoma suleisti iš viso 8 dozes – kas 6 valandas nuo –4-os dienos iki –2-os dienos. Jei suleidus 8 dozes nepasiekiamas 48 000 ng/ml*h ($\pm$ 10 %) tikslinis AUC, galima suleisti papildomas dozes. Tikslinį AUC pasiekus greičiau nei po aštuntosios dozės, busulfanas nebebus leidžiamas. Dozė bus koreguojama pagal busulfano farmakokinetines savybes, kad būtų pasiektas tikslinis kumuliacinis AUC – 48 000 ng/ml*h ($\pm$ 10 %). Waskyra ląstelių infuzija bus suplanuota taip, kad nuo paskutinės busulfano dozės suleidimo praeitų bent 24 val. „išplovimo“ laikotarpis.	Pradinė busulfano dozė apskaičiuojama remiantis paciento kūno svoriu pagal šią sistemą: • 1 mg/kg dozė (< 9 kg); • 1,2 mg/kg dozė (9–16 kg); • 1,1 mg/kg dozė (> 16–23 kg); • 0,95 mg/kg dozė (> 23–34 kg); • 0,8 mg/kg dozė (> 34 kg). Tolesnes busulfano dozes reikia apskaičiuoti remiantis farmakokinetiniais (FK) rodikliais ir atitinkamai pakoreguoti. Busulfano FK analizė atliekama nuosekliai imant kraujo mėginius prieš infuziją ir po jos, atlikus bent dvi atskiras jo infuzijas, paprastai po pirmos ir penktos dozių.

			Ypatingą dėmesį reikėtų skirti busulfano dozavimui, kad būtų pasiektas tikslinis kumuliacinis AUC – 48 000 ng/ml*h ($\pm 10\%$). Dozė turi būti koreguojama, jei bendro prognozuojamo AUC nuokrypis yra didesnis nei 10 proc. tikslinio AUC (bendras prognozuojamas AUC yra < 43 200 ng/ml*h arba > 52 800 ng/ml*h). Busulfano dozių skaičių galima sumažinti, jeigu bendras prognozuojamas AUC yra per didelis.
Fludarabinas	–4-a diena ir –3-ia diena	Fludarabinas infuzuojamas į veną (IV) kartą per parą –4-ą ir –3-ią dieną. Infuzijos greitis turi būti toks, kaip nurodyta fludarabino preparato charakteristikų santraukoje.	30 mg/m ² per parą
C = plotas po kreive; IV = intraveninis; FK = farmakokinetinis; m ² = kvadratinis metras			

Infekcijų prevencija ir valdymas parengiamojo gydymo metu

Reikia įvertinti, ar nereikėtų profilaktiškai ar remiantis empiriniais duomenimis skirti priešinfekcinių (antibakterinių, priešgrybelinių, antivirusinių) vaistinių preparatų, siekiant išvengti infekcijų ir jas suvaldyti, ypač neutropenijos laikotarpiu po kondicionavimo (žr. 4.4 skyrių). Hospitalizacijos laikotarpiu, vadovaujantis vietos gairėmis, reikia laikytis infekcijų kontrolės priemonių ir izoliacijos tvarkos.

Premedikacija

Siekiant sumažinti alerginės reakcijos į infuziją tikimybę, rekomenduojama, likus 15–30 min. iki Waskyra infuzijos, suleisti vaistų nuo alergijos, pvz., intraveninio chlorfeniramino.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Waskyra tyrimų su vyresniais nei 65 metų pacientais neatlikta.

Pacientai, kurių serologinio tyrimo dėl žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV), hepatito B viruso (HBV) arba hepatito C viruso (HCV) rezultatas yra teigiamas

Waskyra tyrimų su pacientais, kuriems diagnozuota ŽIV-1, ŽIV-2, aktyvi hepatito B arba C infekcija, neatlikta. Prieš surenkant ląsteles gamybai, pacientai turi pagal vietos gaires būti patikrinti dėl ŽIV-1, ŽIV-2, HBV ir HCV bei kitų infekcinių ligų sukėlėjų.

Sunkių kraujodaros sutrikimų turintys pacientai

Waskyra tyrimų su pacientais, kuriems nustatyta mielodisplazijos požymių, mielodisplaziniam sindromui ir ūminei mieloidinei leukemijai būdingų citogeninių pakitimų arba kitų sunkių kraujodaros sutrikimų, neatlikta. Šiems pacientams gydymas Waskyra nerekomenduojamas.

Vaikų populiacija

Waskyra saugumas ir veiksmingumas pacientams iki 6 mėnesių neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Waskyra skirtas tik infuzijoms į veną.

Prieš atliekant Waskyra infuziją, turi būti patvirtinta, kad paciento tapatybė atitinka konkrečią paciento informaciją ant Waskyra infuzinio (-ių) maišelio (-ių) etikečių ir lydimuosius dokumentus. Jeigu pacientui reikia daugiau kaip vieno Waskyra maišelio, vienu sykiu galima infuzuoti tik vieną vaistinio preparato maišelį. Bendras infuzinių maišelių, kuriuos reikia infuzuoti į veną, skaičius taip pat turi būti patvirtintas atsižvelgiant į konkretaus paciento informaciją serijos informaciniame lape (LIS) (žr. 4.4 skyrių).

Waskyra infuzija bus suplanuota taip, kad nuo paskutinės busulfano dozės sulėidymo praeitų bent 24 val. „išplovimo“ laikotarpis.

Waskyra atšildymo ir infuzijos laiką reikia suderinti. Reikia iš anksto numatyti infuzijos pradžios laiką ir pakoreguoti jį pagal atšildymo laiką taip, kad, paruošus pacientą, Waskyra jau būtų paruoštas infuzijai. Siekiant išsaugoti vaistinio preparato sudėtyje esančių ląstelių gyvybingumą, Waskyra atšilus, rekomenduojama nedelsiant atlikti jo infuziją. Infuzija turi būti užbaigta per 2 valandas po vaistinio preparato atšildymo.

Vaistinio preparato infuzija į veną

Vaistinis preparatas infuzuojamas į veną per centrinės venos kateterį. Jeigu pateikiamas daugiau kaip vienas Waskyra maišelis, vienu sykiu reikia atšildyti vieną vaistinio preparato maišelį. Kiekvieną maišelį reikia infuzuoti į veną ne didesniu kaip 5 ml/kg/val. greičiu, per maždaug 30 minučių. Rekomenduojamas infuzijos rinkinys – kraujo perpylimo rinkinys su 200 µm filtru.

Prieš atliekant infuziją, jos metu ir po jos pacientus reikia atidžiai stebėti. Maždaug kas 10 minučių infuzijos metu ir kas valandą 3 valandas po infuzijos reikia tikrinti paciento gyvybinius rodiklius (kraujospūdį, širdies ritmą ir deguonies saturaciją) ir stebėti, ar jam nepasireiškia kokių nors simptomų (žr. 4.4 skyrių).

Bent 6 savaites po infuzijos arba kol bus atkurta hematopoezė, pacientams dažnai turi būti atliekamas bendrasis kraujo tyrimas, o infekcijos turi būti gydomos vadovaujantis standartinėmis gairėmis ir remiantis klinikiniais sprendimais (žr. 4.4 skyrių).

Išsamios Waskyra ruošimo, vartojimo instrukcijos ir priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju ir atliekų tvarkymo metu, pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Anksčiau taikyta kraujodaros kamieninių ląstelių genų terapija arba atliktas alogeninių KKL persodinimas ir esama likutinių donoro ląstelių požymių.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Turi būti taikomi iš ląstelių pagamintų pažangiosios terapijos vaistinių preparatų atsekamumo reikalavimai. Siekiant užtikrinti atsekamumą vaistinio preparato pavadinimą, serijos numerį ir gydyto paciento vardą bei pavardę reikia saugoti 30 metų nuo vaistinio preparato tinkamumo pabaigos datos.

Autologinis vartojimas

Waskyra skirtas tik autologiniam vartojimui ir jokiais aplinkybėmis jo negalima suleisti kitiems pacientams. Nepradėkite Waskyra infuzijos, jeigu vaistinio preparato etiketėse ir serijos informaciniame lape (LIS) nurodyta informacija neatitinka paciento tapatybės.

Su amžiumi susijusios nepageidaujamos reakcijos

Genų terapiją rekomenduojama taikyti jaunesniame amžiuje. Autoimuniteto išsivystymo iki genų terapijos rizika, taip pat nevisiško klinikinio autoimuniteto išnykimo po genų terapijos rizika > 5 metų amžiaus grupėje buvo didesnė. Be to, vyresnio amžiaus pacientus gali tekti atidžiai patikrinti dėl ligų, dėl kurių jiems gali kilti didesnė nepageidaujamų reakcijų ir kondicionavimą rizika.

Mobilizacija, rituksimabas ir kondicionavimui skirti vaistiniai preparatai

Prieš pradėdant ląstelių surinkimą vaistinio preparato gamybai, būtina atsižvelgti į įspėjimus ir atsargumo priemones, susijusias su mobilizacija, rituksimabu ir kondicionavimui vartojamais vaistiniais preparatais.

Su centrinės venos kateteriu (CVK) susijusios komplikacijos

Atliekant klinikinius tyrimus nustatyta infekcijų ir kraujavimo atvejų, susijusių su CVK naudojimu (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl galimų infekcijų ir su kateteriu susijusių komplikacijų.

Padidėjęs jautrumas ir su infuzija susijusios reakcijos

Žinoma, kad dimetilsulfoksidas (DMSO), viena iš Waskyra pagalbinių medžiagų, gali sukelti sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją. Atliekant infuziją ir po infuzijos pacientai turi būti atidžiai stebimi. Prieš pradėdant infuziją, maždaug kas 10 minučių infuzijos metu ir kas valandą 3 valandas po infuzijos reikia tikrinti paciento gyvybinius rodiklius (kraujospūdį, širdies ritmą ir įsotinimą deguonimi) ir stebėti, ar jam nepasireiškia kokių nors simptomų.

Prieš infuziją reikia įsitikinti, kad bendras į paciento organizmą infuzuojamo DMSO tūris yra mažesnis nei 1 proc. apskaičiuotojo paciento plazmos tūrio. Todėl didžiausias Waskyra tūris, kurį galima infuzuoti pacientui, turi būti mažesnis nei 20 proc. apskaičiuotojo paciento plazmos tūrio (žr. 6.6 skyrių).

Ilgalaikė citopenija ir persodintų ląstelių nepriėmimas

Kelias savaites po sumažinto intensyvumo kondicionavimo ir Waskyra infuzijos pacientams gali pasireikšti sunki citopenija, įskaitant sunkią neutropeniją (kai absoliutus neutrofilų skaičius <500/μl). Bent 6 savaites po infuzijos arba kol bus atkurta hematopoezė, pacientams dažnai turi būti atliekamas bendrasis kraujo tyrimas, o infekcijos turi būti gydomos vadovaujantis standartinėmis gairėmis ir remiantis klinikiniais sprendimais. Atsižvelgiant į klinikines išvadas ir vadovaujantis įstaigoje taikoma praktika, pacientui gali būti atliktas palaikomasis apšvitintų raudonųjų kraujo ląstelių ir trombocitų perpylimas.

Persodintų ląstelių neprigijimas yra galimai svarbi grėsmė, kuri nustatoma, kai iki 60-os dienos po Waskyra infuzijos absoliutus neutrofilų skaičius nepasiekia >500 ląstelių/ μ l, taip pat nėra kaulų čiulpų atsigavimo požymių (t. y. išlieka hipoceliuliniai kaulų čiulpai). Išsivysčius ilgalaikiai neutropenijai arba anksčiau, atsižvelgiant į klinikinius sprendimus, reikia pradėti gydymą G-KSF, siekiant paskatinti kaulų čiulpų atsigavimą. Jeigu persodintos ląstelės vis tiek neprigyja ir neutropenija išlieka, nepaisant to, kad vartojama granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius, rekomenduojama suleisti netransdukuotas atsargines autologines kamienines ląsteles.

Infekcijos sukėlėjų perdavimo rizika

Nors Waskyra tiriamas dėl sterilumo ir mikoplazmų, infekcijos sukėlėjų perdavimo rizika išlieka. Todėl Waskyra infuziją atliekantys sveikatos priežiūros specialistai turi stebėti, ar po gydymo pacientams nepasireiškia infekcijų požymių ir simptomų, ir prireikus taikyti atitinkamą gydymą.

Serologiniai tyrimai

Prieš atliekant mobilizaciją, visus pacientus reikia ištirti dėl ŽIV-1 / 2, ŽTLV-1 / 2, HBV, HCV ir mikoplazmų, kad ląstelių šaltinis būtų priimtas Waskyra gamybai.

Poveikis ŽIV tyrimų rezultatams

Kadangi lentivirusinis vektorius, naudojamas kuriant Waskyra, ir ŽIV pasižymi nedideliu vienodos genetinės informacijos kiekiu ir trumpa jos aprėptimi, kai kurių ŽIV nukleorūgšties tyrimų (angl. *nucleic acid tests*, NAT) rezultatai gali būti klaidingai teigiami.

Todėl pacientų, kuriems atlikta Waskyra infuzija, polimerazės grandininės reakcijos (PGR) tyrimo dėl ŽIV rezultatas veikiausiai bus teigiamas dėl įterpto lentivirusinio vektoriaus proviruso, dėl kurio tyrimo dėl ŽIV rezultatas gali būti klaidingai teigiamas. Todėl pacientai, kuriems atlikta Waskyra infuzija, neturi būti tiriami dėl ŽIV infekcijos naudojant PGR grindžiamą tyrimą.

Antiretrovirusinių vaistinių preparatų vartojimas

Nuo tada, kai iki mobilizacijos lieka ne mažiau kaip mėnuo, iki kol praeis bent 7 dienos po Waskyra infuzijos, pacientams negalima vartoti antiretrovirusinių vaistų (žr. 4.5 skyrių). Jeigu dėl ŽIV ir (arba) ŽTLV ekspozicijos pacientui būtinas gydymas antiretrovirusiniais vaistais, gydymo Waskyra pradžia reikia atidėti, kol praėjus 6 mėnesiams po ekspozicijos su infekcijos šaltiniu bus atliktas ŽIV ir (arba) ŽTLV imunobloto (*Western blot*) ir virusų kiekio nustatymo tyrimas.

Įterptinės onkogenezės (angl. *insertional oncogenesis*) rizika

Po gydymo Waskyra egzistuoja teorinė rizika susirgti leukemija arba limfoma. Įtarus arba patvirtinus piktybinį susirgimą, būtina susisiekti su registruotoju dėl išsamių nurodymų dėl mėginių paėmimo vektoriaus integracijos vietos analizei ir kloninės proliferacijos tyrimams atlikti (žr. tyrimų dėl piktybinio susirgimo nustatymo sąrašą ir registruotojo kontaktinius duomenis mokomojoje medžiagoje / saugumo rekomendacijose).

Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

Waskyra gydyti pacientai negali būti kraujo, organų, audinių ir ląstelių transplantacijos donorais. Ši informacija nurodyta paciento išpėjamojoje kortelėje, kuri turi būti išduota pacientui po gydymo.

Po Waskyra infuzijos

Po infuzijos reikia laikytis standartinių pacientų gydymo po KKPL persodinimo procedūrų.

Kas savaitę iki +90-os dienos polimerazės grandininės reakcijos metodu bus tiriamas citomegaloviruso (CMV), Epšteino-Baro viruso (EBV), 6-tipo *Herpes Simplex* viruso (HSV6) ir adenovirusų kiekis periferiniame kraujyje. Jei tyrimo rezultatas bus pakartotinai neigiamas, tyrimo intervalą bus galima pailginti po +90-os dienos. Jei paciento CMV tyrimo rezultatai bus teigiami, pagal vietos gaires bus taikoma prevencinė terapija gancikloviru, valgancikloviru arba foscarnetu.

Jei pacientui prieš genų terapiją arba po jos bus nustatytas teigiamas tyrimo dėl EBV rezultatas ir EBV virusų kiekis pakartotinai padidės, pagal vietos gaires jam bus taikoma prevencinė rituksimabo terapija.

Imunoglobulino G koncentracija serume turi išlikti didesnė nei 5 g/l, kad būtų išvengta galimų infekcijų, susijusių su sunkia hipogamaglobulinemija, kuri gali pasireikšti dėl su liga susijusio imunodeficito, rituksimabo vartojimo ir kondicionavimo.

Visus kraujo produktus, kurių reikia po Waskyra infuzijos, reikia apšvitinti.

Ilgalaikis stebėjimas

Waskyra vartojančius pacientus numatoma įtraukti į poregistracinį tyrimą, ir jie turi būti aktyviai stebimi iki 15 metų po infuzijos. Gydytys gydytojai turi numatyti metinius klinikinius vertinimus (įskaitant hematologinius, biocheminius tyrimus ir priežiūrą dėl piktybinių ligų), atsižvelgdami į poregistracinį saugumo tyrimą, dėl kurio susitarta.

Mokomoji medžiaga ir saugumo rekomendacijos

Sveikatos priežiūros specialistams, dalyvaujantiems WAS sergančių pacientų gydyme vaistiniu preparatu Waskyra, taip pat pacientams ir (arba) jų tėvams (globėjams) bus pateikta mokomoji medžiaga ir saugumo rekomendacijos, kad sveikatos priežiūros specialistai, pacientai, tėvai (globėjai) galėtų priimti išsamia informacija pagrįstus sprendimus, atsižvelgdami į nustatytą Waskyra naudą ir keliamą riziką ir pacientams kiltų kuo mažesnė rizika.

Natrio kiekis

Viename šio vaistinio preparato mililitre yra 3,5 mg natrio.

Priklausomai nuo vaistinio preparato kiekio, vienoje suaugusiesiems skiriamoje dozėje gali būti 35–560 mg natrio. Tai atitinka 2–28 proc. PSO suaugusiesiems rekomenduojamos didžiausios 2 g natrio paros normos.

Teorinis natrio kiekis vaikams skiriamoje šio vaistinio preparato dozėje gali svyruoti nuo 2,3 iki 56 proc. PSO rekomenduojamos didžiausios paros dozės vaikams, tačiau ši procentinė dalis gali skirtis priklausomai nuo pacientų svorio, amžiaus ir vaistinio preparato kiekio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Reikia atsižvelgti į mobilizacijai ir mieloabliaciniam kondicionavimui skirtų vaistinių preparatų sąveiką.

Nuo tada, kai iki mobilizacijos lieka ne mažiau kaip mėnuo, iki kol praeis bent 7 dienos po Waskyra infuzijos, pacientams negalima vartoti antiretrovirusinių vaistų (žr. 4.4 skyrių).

Gyvosios vakcinos

Imunizacijos gyvosiomis virusinėmis vakcinomis saugumas gydymo Waskyra laikotarpiu arba jį užbaigus neištirtas. 6 savaites prieš suleidžiant kondicionavimui skirtą vaistinį preparatą siekiant pasirengti gydymui Waskyra, taip pat po gydymo Waskyra, kol atsistatys imuninė sistema, nerekomenduojama skiepytis vakcinomis su gyvais virusais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie Waskyra vartojimą nėštumo metu nėra. Toksinio poveikio gyvūnų reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų su etuvetidigenu autotemcelu neatlikta.

Prieš pradėdant kiekvieną mobilizacijos ciklą, reikia įsitikinti, kad serumo tyrimo dėl nėštumo rezultatas yra neigiamas, ir prieš mieloabliacinį kondicionavimą tokį tyrimą reikia pakartoti.

Vaisingos moterys ir vyrai, kurie gali susilaukti vaikų, turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones nuo mobilizacijos pradžios iki ne mažiau kaip 6 mėnesių po mieloabliacinio kondicionavimo vaistinio preparato pavartojimo. Taip pat žr. mobilizacijai, parengiamajam gydymui ir mieloabliaciniam kondicionavimui skirtų vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukas.

Žindymas

Nežinoma, ar Waskyra išsiskiria į gydomų moterų pieną ar patenka į žindomo vaiko organizmą. Duomenų nėra.

Dėl galimos su kondicionavimu susijusios rizikos kondicionavimo ir gydymo Waskyra laikotarpiu žindymą reikia nutraukti.

Sprendimą žindyti po gydymo Waskyra reikia aptarti su gydančiu gydytoju, atsižvelgiant į žindymo naudą vaikui, lyginant su bet kokiais galimais nepageidaujamais reiškiniais, kuriuos gali sukelti Waskyra arba pagrindinė liga.

Vaisingumas

Duomenų apie Waskyra poveikį žmonių vaisingumui nėra. Poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nebuvo įvertintas atliekant tyrimus su gyvūnais. Esama duomenų, patvirtinančių nevaisingumo riziką taikant mieloabliacinį kondicionavimą. Todėl, esant galimybei, prieš pradėdant gydymą rekomenduojama apsvarstyti galimybę išsaugoti savo lytinių ląstelių, pvz., kriogeniškai užkonservuoti spermą ar kiaušialąsčius.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Waskyra gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia. Būtina atsižvelgti į mobilizacijai ir kondicionavimui vartojamų vaistinių preparatų poveikį gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Prieš taikant gydymą Waskyra atliekamos įvairios medicininės intervencijos, t. y. surenkamos kraujodaros kamieninės ląstelės pasitelkiant periferinio kraujo mobilizaciją naudojant G-KSF su pleriksaforu, po kurios atliekama aferezė, taikomas parengiamasis gydymas rituksimabu (monokloninis antikūnas prieš CD20) ir sumažinto intensyvumo kondicionavimas; kiekviena iš šių intervencijų kelia tam tikrą riziką. Vertinant gydymo Waskyra saugumą, reikia atsižvelgti ne tik į

riziką, siejamą su genų terapija, bet ir į mobilizacijai į periferinį kraują, parengiamajam gydymui ir sumažinto intensyvumo kondicionavimui vartojamų vaistinių preparatų saugumo charakteristikas bei informacinius dokumentus.

Nepageidaujamos reakcijos buvo siejamos su parengiamojo gydymo (įskaitant mobilizaciją ir (arba) leukaferę) kondicionavimo režimu ir vartojimo vietos sutrikimais (labai dažnai gauta pranešimų apie su medicinos priemone susijusią infekciją, kraujavimą kateterio įvedimo vietoje).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Waskyra saugumas buvo vertinamas tiriant 28 pacientus, kuriems buvo diagnozuotas WAS. Tolesnio stebėjimo trukmės mediana buvo 5,67 metų (intervalas – 0,37–13,26 metų).

Atsižvelgiant į nedidelę pacientų populiaciją, toliau pateiktoje lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos nesuteikia visiško objektyvumo tokių reiškinių pobūdžiui ir dažnumui.

Nepageidaujamos reakcijos nurodytos pagal MedDRA organų sistemų klasę ir dažnį. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$) ir dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

1 lentelė. Mobilizacijos ir (arba) aferezės ir parengiamojo gydymo sukeltos nepageidaujamos reakcijos (G-CSF ± pleriksaforas, rituksimabas)

Sisteminė organų klasė	Labai dažnas	Dažnas
Infekcijos ir infestacijos		<i>Aspergillus</i> infekcija Gripas Šlapimo takų infekcijos Pseudomonų sukeltas sepsis Aspiracinė pneumonija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Anemija
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas vaistui
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas	Pilvo skausmas Hemoraginis viduriavimas Kraujavimas viršutinėje virškinimo trakto dalyje Lūpų patinimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Eritema
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Karščiavimas

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su sumažinto intensyvumo kondicionavimo režimu (busulfanu ir fludarabinu)

Sisteminė organų klasė	Labai dažnas	Dažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Neutropenija Trombozinė mikroangiopatija
Kraujagyslių sutrikimai		Šokas
Virškinimo trakto sutrikimai	Stomatitas	Vėmimas Aftinė opa
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Okliuzinė kepenų venų liga
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Dilgėlinė

Sisteminė organų klasė	Labai dažnas	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Gleivinės uždegimas
Tyrimai		Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Reakcija į perpylimą

Labai dažni buvo šie vartojimo vietos sutrikimai: su medicinos priemone susijusios infekcijos ir hemoragija kateterio įvedimo vietoje.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų duomenų, susijusių su Waskyra perdozavimu, nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – [dar nepriskirta](#); ATC kodas – [dar nepriskirtas](#).

Veikimo mechanizmas

Etuvetidigenas autotemcelas yra *ex vivo* genetiškai modifikuotų autologinių CD34⁺ kraujodaros kamieninių ir pirmtakų ląstelių genų terapijos vaistinis preparatas. Autologinės CD34⁺ kraujodaros kamieninės ir pirmtakų ląstelės (KKPL) išgaunamos iš mobilizuoto paciento periferinio kraujo ir transdukuojamos naudojant lentiviruso vektorių (LVV), kuris įterpia vieną arba kelias žmogaus Viskoto-Aldricho sindromo (WAS) komplementarių deoksiribonukleorūgšties grandinių (kDNR) kopijas į ląstelės genomą, kad genetiškai modifikuotos ląstelės gebėtų ekspresuoti funkcionuojantį WAS baltymą. Suleidus genetiškai modifikuotų ląstelių, jos prigyja ir atkuria ląstelių populiaciją kraujodaros terpėje. Šios genetiškai modifikuotos ląstelės, kuriose yra pakoreguoto WAS baltymo (WASB), diferencijuojasi ir gamina biologiškai aktyvius limfoidinius ir mieloidinius pirmtakus, kurių palikuonys ekspresuoja WAS baltymą.

Klinikinis veiksmingumas

Waskyra veiksmingumas buvo vertinamas vykdant klinikinių tyrimų programą, kurios metu buvo surinkti iš viso 27 tiriamųjų duomenys: buvo atliktas klinikinis tyrimas su šviežiu vaistiniu preparatu (n=8), klinikinis tyrimas su kriogeniškai užkonservuotu vaistiniu preparatu (n=10) ir su šviežiu vaistiniu preparatu, kuris buvo skiriamas pagal vilties vaistinių preparatų vartojimo programą (angl. *compassionate use program*, CUP) ir ligoninės išimties (angl. *Hospital Exemptions*, HE) programą, kurios kartu vadinamos išplėstinės prieigos programa (HE, n=3; ir CUP, n=6).

Tyrimas OTL-103-4

Pagrindiniai veiksmingumo įrodymai gauti atlikus šį klinikinį tyrimą; jame dalyvavo 10 pacientų, kurie buvo gydomi etuvetidigeno autotemcelu. Visi 10 dalyvių ne mažiau kaip 2 metus dalyvavo

tolesnio stebėjimo etape; aštuoni iš jų buvo stebimi 3 metus. Šeši dalyviai buvo stebimi penkerius metus.

Pacientai galėjo dalyvauti tyrime, jeigu jiems buvo diagnozuotas WAS pagal genetinę mutaciją ir bent vieną iš šių kriterijų: a) sunki WAS mutacija, b) nėra WAS baltymo (WASB) ekspresijos, c) sunki klinikinė būklė pagal Zhu klasifikaciją (vertinimas balais – ≥ 3) ir nėra tinkamo pagal žmogaus leukocitų antigeną atitinkančio giminingo kraujodaros kamieninių ląstelių (KKL) donoro.

Visų dalyvių WAS geno mutacija buvo priskirta prie sunkių, išskyrus vieną dalyvį, kurio mutacijos sunkumas nebuvo žinomas. Visiems dalyviams praeityje buvo nustatyta kraujavimo reiškinių, pasikartojančių infekcijų ir odos sutrikimų.

Į tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo diagnozuota galutinės stadijos organų disfunkcija, sunki aktyvi infekcija, kuri nereagavo į gydymą, arba kita sunki liga ar klinikinė būklė, piktybinis navikas (išskyrus vietinį odos vėžį) arba dokumentais patvirtinta paveldimo vėžio sindromo istorija, taip pat mielodisplazija, mielodisplazijos sindromui ir ūminei mieloidinei leukemijai būdingi citogeniniai pakitimai arba kiti sunkūs hematologiniai sutrikimai.

Pacientai, kuriems anksčiau buvo atliktas alogeninis KKL ir nustatyta likutinių donoro ląstelių arba ankstesnės genų terapijos (GT) požymių, taip pat pacientai, kuriems nustatyta dokumentais patvirtinta žmogaus imunodeficit viruso (ŽIV) infekcija (teigiami ŽIV RNR ir (arba) anti-p24 antikūnai), nebuvo įtraukti į tyrimus.

Rezultatai

Pirminė vertinamoji baigtis

Pirminės vertinamosios baigtys buvo anualizuotas sunkių infekcijų dažnis praėjus 6–18 mėnesių po GT, palyginti su 1 metais prieš GT, ir anualizuotas vidutinio sunkumo ir sunkių kraujavimo epizodų rodiklis iki 1 metų po GT, palyginti su 1 metais prieš GT. Reiškinių rodiklis buvo skaičiuojamas kaip reiškinių skaičius per asmens stebėjimo metus.

Sunkios infekcijos. Anualizuotas sunkių infekcijų rodiklis sumažėjo nuo 2,40 atvejo vieniems asmens stebėjimo metams (ASM) per 12 mėnesių prieš Waskyra infuziją iki 0,20 atvejo/ASM per 6–18 mėnesių po Waskyra infuzijos. Visos sunkios infekcijos buvo 3 laipsnio pagal bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE).

Vidutinio sunkumo ir sunkūs kraujavimo epizodai. Bendras anualizuotas vidutinio sunkumo ir sunkių kraujavimo reiškinių rodiklis sumažėjo nuo 0,90 atvejo/ASM per 12 mėnesių iki Waskyra infuzijos iki 0,30 atvejo/ASM per pirmuosius 12 mėnesių po Waskyra infuzijos. Per >3 metų laikotarpį vienam pacientui nustatytas vienas sunkus kraujavimo reiškinys (hemoraginis viduriavimas).

Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys

Bendra išgyvenimo trukmė. Visi 10 dalyvių buvo gyvi, kai tolesnio stebėjimo trukmės mediana buvo 5,02 metų (intervalas: 2,32–5,43 metų).

Anualizuotas sunkių infekcijų ir vidutinio sunkumo bei sunkių kraujavimo epizodų skaičius praėjus 2 ir 3 metams po gydymo

Anualizuotas sunkių infekcijų dažnis sumažėjo nuo 2,40 atvejo/ASM per 12 mėnesių prieš infuziją iki 0,10 atvejo/ASM per 1–2 metus po Waskyra infuzijos ir 0 atvejų/ASM per 2–3 metus po Waskyra infuzijos.

Bendras anualizuotas vidutinio sunkumo ir sunkių kraujavimo reiškinių rodiklis sumažėjo nuo 0,90 atvejo/ASM per 12 mėnesių prieš infuziją iki 0,20 atvejo/ASM per 1–2 metų po Waskyra infuzijos ir 0 atvejų/ASM per 2–3 metus po Waskyra infuzijos.

Integruota visų gydytų pacientų duomenų analizė

Siekiant įvertinti bendrą Waskyra klinikinį veiksmingumą, buvo atlikta integruota dviejų klinikinių tyrimų (TIGET-WAS ir OTL-103-4) ir pagal išplėstinės prieigos programą (IPP) gydytų pacientų duomenų analizė. Į šią analizę buvo įtraukti visi 27 dalyviai, kurie buvo įtraukti ir buvo gydomi Waskyra.

Pacientų charakteristikos

Bendrojoje populiacijoje, kurios duomenų integruota analizė buvo atliekama, tiriamųjų amžius GT metu svyravo nuo 1,0 iki 35,1 metų. Aštuoniolika dalyvių buvo jaunesni nei 5 metų, o devyni – ≥ 5 metų; iš jų du buvo suaugusieji, kurie buvo įtraukti į IPP. Tyrimo Tiget-WAS dalyvių amžius svyravo nuo 1,1 iki 12,4 metų, tyrime OTL-103-4 – nuo 1 iki 9 metų, o IPP – nuo 1,4 iki 35,1 metų.

22 dalyvių WAS geno mutacija buvo priskirta prie sunkių, o dar 5 dalyvių – nurodyta kaip nežinomo sunkumo. Dvidešimt šešiams dalyviams pasireiškė sunkūs WAS klinikiniai požymiai, kurių vertinimas balais pagal Zhu klasifikaciją prieš pradedant gydymą buvo $\geq 3,0$, o vieno dalyvio, kuriam pasireiškė lengvesni klinikiniai požymiai (vertinimas balais pagal Zhu klasifikaciją – 2,0), WAS mutacija buvo nurodyta kaip sunki.

Waskyra skyrimas

Pacientams suleistos dozės svyravo nuo 7,0 iki 31,0 CD34+ ląstelių $10^6/\text{kg}$. Atliekant tyrimą TIGET-WAS, dozės mediana buvo mažesnė nei atliekant tyrimą OTL-103-4 ar vykdant IPP. Penkiems TIGET-WAS dalyviams ląstelių šaltinis GT vaistinio preparato gamybai gautas surenkant kaulų čiulpus. Mobilizuotas periferinis kraujas, iš kurio gauta daugiau ląstelių, buvo CD34+ ląstelių šaltinis likusiems pacientams, dalyvavusiems tyrime TIGET-IS, taip pat tyrimo OTL-103-4 ir programos IPP dalyviams.

Rezultatai

Pirminės vertinamosios baigtys

Pirminės vertinamosios baigtys atliekant integruotą analizę buvo bendra išgyvenimo trukmė ir sunkių infekcijų rodiklis, taip pat vidutinio sunkumo bei sunkių kraujavimo reiškinių rodiklis.

Bendra išgyvenimo trukmė. Apskritai, visų 26-ių išgyvenusių dalyvių tolesnio stebėjimo trukmė svyravo nuo 2,31 iki 13,26 metų. Po gydymo Waskyra nustatytas bendras 96 proc. išgyvenimo rodiklis (95 proc. PI: 82–99 proc.). Vienas suaugęs dalyvis, kuriam gydymas buvo taikomas pagal IPP, mirė nuo mirtino sunkaus nepageidaujamo reiškinių, nesusijusio su Waskyra.

Sunkios infekcijos. Anualizuotas sunkių infekcijų rodiklis sumažėjo nuo 2,00 atvejų vieniems asmenų stebėjimo metams (ASM) per 12 mėnesių prieš Waskyra infuziją iki 0,12 atvejo per 2–3 metus po Waskyra infuzijos

Vidutinio sunkumo ir sunkūs kraujavimo reiškiniai. Anualizuotas vidutinio sunkumo ir sunkių kraujavimo reiškinių rodiklis sumažėjo nuo 2,00 atvejų/ASM per 12 mėnesių prieš GT iki 0,16 atvejo/ASM per 2–3 metus po Waskyra infuzijos.

3 lentelė. Integruota analizė. Anualizuotas sunkių infekcijų rodiklis ir vidutinio sunkumo / sunkių kraujavimo reiškinių rodiklis

Sunkios infekcijos	Parengiamasis gydymas (N=27)	6–18 mėn. (N=26)	1–2 metai (N=26)	2–3 metai (N=26)
Asmens stebėjimo metai	26,99	26,08	25,98	24,97
Sunkia infekcija sergančių dalyvių skaičius (%)	19 (70,4)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)
Sunkių infekcijų atvejų skaičius (rodiklis)	54 (2,001)	4 (0,154)	4 (0,154)	3 (0,120)

Rodiklio 95 % pasikliautinis intervalas	1,5033–2,6110	0,0418□0,3931	0,0419□0,3942	0,0248□0,3511
---	---------------	---------------	---------------	---------------

Vidutinio sunkumo ir sunkūs kraujavimo reiškiniai	Parengiamasis gydymas (N=27)	0–12 mėn. (N=27)	1–2 metai (N=26)	2–3 metai (N=26)
Asmens stebėjimo metai	26,99	26,35	25,98	24,97
Dalyvių, kuriems nustatytas kraujavimo reiškinys, skaičius (%)	19 (70,4)	10 (37,0)	3 (11,5)	2 (7,7)
Kraujavimo reiškinų skaičius (rodiklis)	54 (2,001)	21 (0,797)	4 (0,154)	4 (0,160)
Rodiklio 95 % pasikliautinis intervalas	1,5033□2,6110	0,4933□1,2182	0,0419□0,3942	0,0436, 0,4102

Antrinės vertinamosios baigtys

Ilgalaikis ir stabilus ląstelių, kurių genas buvo pakoreguotas, prigijimas buvo nustatytas praėjus mėnesiui po vienos Waskyra infuzijos ir stebėtas visą tolesnio stebėjimo po gydymo laikotarpį visiems vertintiems dalyviams (n=26); tolesnio stebėjimo laikotarpis svyravo nuo 2 iki 9 metų po genų terapijos (GT). Visiems dalyviams nustatyta labai padidėjusi WASB ekspresija trombocituose ir limfocituose, taip pat padidėjo trombocitų skaičius ir pagerėjo T ląstelių funkcija.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Waskyra yra genų terapijos vaistinis preparatas, sudarytas iš *ex vivo* genetiškai modifikuotų autologinių ląstelių. Dėl Waskyra pobūdžio įprastinių farmakokinetikos, absorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo ir eliminacijos tyrimų negalima atlikti.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Dėl Waskyra pobūdžio standartinis toksikologinis vertinimas nebuvo atliekamas ir įprastinių mutageniškumo, kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų neatlikta.

Waskyra farmakologinės ir toksikologinės savybės bei genotoksiškumas įvertinti *in vitro* ir *in vivo*. Dėl WAS lentiviruso vektoriaus (LVV) struktūros ir priklausomybės nuo kitų sąveikaujančių baltymų bendros ekspresijos WAS baltymas nėra pernelyg suaktyvinamas net esant dideliame vektoriaus kopijų skaičiui. Todėl toksinio poveikio dėl pernelyg aktyvios baltymo ekspresijos nenustatyta.

Toksiškumo tyrimai buvo atlikti *in vivo*, naudojant du skirtingus pelių modelius su pašalintais WAS genais, kai buvo persodintos Lin- ląstelės, transdukuotos naudojant WAS LVV. Atliekant šiuos tyrimus nustatytas normalus prigijimas, diferenciacija ir ląstelių pasiskirstymas limfoidiniuose audiniuose be neigiamų klinikinių požymių, mirties atvejų ir pataloginių pokyčių, susijusių su WAS LVV integravimu. Nė viename modelyje nenustatyta toksinio poveikio ir onkogenizės padidėjimo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dimetilsulfoksidas
Natrio chloridas
Žmogaus albumino tirpalas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

6 mėnesiai.

Atšildžius – ne daugiau kaip 2 valandos kambario temperatūroje (20 °C–25 °C). Vaistinių preparatų, kurių viename mililitre yra 2×10^6 ląstelių, – ne ilgiau kaip 45 minutės kambario temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Waskyra infuziniai maišeliai turi būti laikomi skysto azoto garuose (< -130 °C) ir turi likti užšaldyti, kol pacientas bus paruoštas gydymui, kad jam būtų suleistos gyvybingos ląstelės.

Laikykite infuzinį (-ius) maišelį (-ius) metalinėje (-ėse) kasetėje (-ėse). Neatidarykite sandaraus apsauginio maišelio, kol vaistinis preparatas neatšildytas. Atšildžius negalima pakartotinai užšaldyti.

Atšildyto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

50 ml etileno vinilacetato (EVA) infuzinis (-iai) maišelis (-iai) su dviem smaigo formos jungtimis, supakuotas (-i) EVA apsauginiame (-iuose) maišelyje (-iuose) ir įdėtas (-i) į metalinę (-es) kasetę (-es).

Iš gamintojo įstaigos į gydymo centro saugyklą Waskyra gabenamas kriogeniniame inde, kuriame gali būti kelios vienam pacientui skirtos metalinės kasetės.

Kiekvienoje metalinėje kasetėje yra vienas Waskyra infuzinis maišelis.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant vaistinį preparatą

Įstaigos viduje Waskyra turi būti transportuojamas uždarytose, nuo sudužimo ir pratekėjimo apsaugotose talpyklėse.

- Šiame vaistiniame preparate yra genetiškai modifikuotų žmogaus kraujo ląstelių. Waskyra tvarkantys sveikatos priežiūros specialistai turi laikytis atitinkamų atsargumo priemonių (dėvėti pirštines, apsauginius drabužius ir apsauginius akinius), kad būtų išvengta galimo infekcinių ligų perdavimo.
- Waskyra visą laiką turi būti laikomas < -130 °C temperatūroje, kol maišelio turinys bus atšildomas infuzijai.

Dozės, kurią reikia infuzuoti į veną, nustatymas

- Reikia atidžiai įvertinti į veną infuzuojamo vaistinio preparato tūrį atsižvelgiant į pacientų amžių ir svorį. Jeigu Waskyra dozė, kurią reikia infuzuoti į veną, atitinka daugiau nei vieną maišelį, prieš atliekant infuziją, reikia įsitikinti, kad vaistinio preparato tūris, kurį numatoma infuzuoti į veną, atitinka rekomenduojamą DMSO ribą, t. y., bendras DMSO tūris, kuris bus infuzuojamas į veną, turi būti mažesnis nei 1 proc. apskaičiuotojo paciento plazmos tūrio. Todėl didžiausias Waskyra tūris, kurį galima infuzuoti pacientui, turi būti mažesnis nei 20 proc. apskaičiuotojo paciento plazmos tūrio (žr. 4.4 skyrių).

Pasiruošimas infuzijai

- Pacientas gali turėti kelis infuzinius maišelius. Kiekvienas infuzinis maišelis pateikiamas supakuotas apsauginiame maišelyje, kuris įdedamas į metalinę kasetę.
- Apsauginiame (-iuose) maišelyje (-iuose) supakuotas (-i) infuzinis (-iai) maišelis (-iai) turi būti laikomas (-i) metalinėje (-ėse) kasetėje (-ėse) skysto azoto garuose esant žemesnei nei -130 °C temperatūrai, kol bus pasiruošta atšildyti ir infuzuoti vaistinį preparatą į veną.
- Patikrinkite, ar yra visi infuziniai maišeliai ir ar nėra vieno infuzinio maišelio tinkamumo laikas nepasibaigęs.

Patikrinimas prieš atšildant

- Neišimkite metalinės kasetės iš kriogeninės saugyklos ir neatšildykite Waskyra, kol pacientas neparuoštas infuzijai. Infuzinio (-ių) maišelio (-ių) su Waskyra atšildymo ir infuzijos laiką reikia suderinti. Iš anksto nustatykite infuzijos laiką ir pakoreguokite atšildymo pradžios laiką taip, kad, paruošus pacientą, vaistinis preparatas jau būtų paruoštas infuzijai.
- Atidarykite metalinę kasetę ir prieš atšildydami apžiūrėkite, ar apsauginis maišelis ir infuzinis maišelis nepažeisti. Jeigu infuzinis maišelis pažeistas, laikykitės vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagos atliekų tvarkymo ir nedelsdami susisiekite su registruotoju.
- Prieš atšildant Waskyra, būtina patikrinti, ar paciento tapatybė atitinka unikalią paciento informaciją, nurodytą pakuotės etiketėse ir serijos informaciniame lape (LIS). Waskyra skirtas tik autologiniam vartojimui. Neatšildykite ir neinfuzuokite Waskyra į veną, jeigu informacija, pateikta ant infuzinio maišelio užklijuotoje konkreto paciento etiketėje, neatitinka paciento, kuriam numatoma atlikti infuziją, tapatybės. Bendras infuzinių maišelių, kuriuos reikia infuzuoti į veną, skaičius taip pat turi būti patvirtintas atsižvelgiant į konkreto paciento informaciją serijos informaciniame lape (LIS).

Atšildymas

- Atsargiai ištraukę infuzinį maišelį iš metalinės kasetės, atšildykite jį neišpakuotą iš sandariai uždaryto apsauginio maišelio 37 °C temperatūroje, kontroliuojamo atšildymo prietaise, kol infuziniame maišelyje nebesimatys ledo.
- Atšildžius maišelį reikia nedelsiant išimti iš atšildymo prietaiso. Siekiant išsaugoti vaistinio preparato sudėtyje esančių ląstelių gyvybingumą, Waskyra atšilus, rekomenduojama nedelsiant atlikti jo infuziją. Infuzija turi būti užbaigta per 2 valandas po vaistinio preparato atšildymo.
- Reikia atsargiai atidaryti apsauginį maišelį ir išimti iš jo infuzinį maišelį, kuris iki infuzijos turi būti laikomas kambario (20 °C–25 °C) temperatūroje. Nestipriai pamaigykite infuzinį maišelį, kad ląstelės tolygiai pasiskirstytų suspensijoje. Reikia apžiūrėti infuzinį maišelį, ar jame nebesimato ląstelių sancaupų. Švelniai pasukus maišelį rankoje, ląstelių sancaupos turėtų išsisklaidyti. Nekratykite maišelio.
- Infuzinio maišelio negalima plauti, centrifuguoti, negalima iš jo imti ėminių ir (arba) pakartotinai suspenduoti naujoje terpėje prieš atliekant infuziją.
- Waskyra negalima apšvitinti, nes vaistinis preparatas gali tapti neaktyvus.
- Jeigu paciento gydymui pateikiamas daugiau nei vienas infuzinis maišelis, kitą maišelį reikia atšildyti tik po to, kai suleidžiamas visas ankstesnio maišelio turinys.

Vaistinio preparato infuzija į veną

- Waskyra reikia infuzuoti į veną per centrinės venos kateterį, laikantis gydymo įstaigos, kurioje atliekama ši procedūra, nustatytų standartinių ląstelių terapijos vaistinių preparatų naudojimo procedūrų.
- Rekomenduojamas infuzijos rinkinys – kraujo perpylimo rinkinys su 200 µm filtru.
- Siekiant išsaugoti maksimalų vaistinio preparato sudėtyje esančių ląstelių gyvybingumą, kiekvieną maišelį, naudojant gravitacijos jėgą, reikia infuzuoti į veną per 2 valandas po atšildymo, įskaitant visas pertraukas infuzijos procedūros metu.

- Maksimalus infuzijos greitis – 5 ml/kg/val., kiekvieno maišelio turinį reikia infuzuoti per maždaug 30 minučių.
- Jeigu pacientui reikia daugiau kaip vieno Waskyra maišelio, vienu sykiu reikia atšildyti vieną vaistinio preparato maišelį.
- Pacientai, kurie anksčiau nebuvo gydyti DMSO, turi būti atidžiai stebimi. Iki 3 valandų po infuzijos reikia stebėti paciento gyvybinius rodiklius (kraujospūdį, širdies ritmą ir įsotinimą deguonimi) ir ar jam nepasireiškia kokie nors simptomai.
- Infuzijos pabaigoje natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 proc.) injekciniu tirpalu nuplaukite visą infuziniame maišelyje ir susijusiuose vamzdeliuose likusį Waskyra, kad pacientui būtų infuzuota kuo daugiau ląstelių. Reikia atidžiai įvertinti į veną infuzuojamo vaistinio preparato tūrį atsižvelgiant į pacientų amžių ir svorį.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

- Nesuvertotą vaistinį preparatą ir visas medžiagas, kurios lietsi su Waskyra (kietąsias ir skystąsias atliekas), reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiamas atliekas, laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju

- Įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu, reikia laikytis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo. Darbinius paviršius ir medžiagas, ant kurių galėjo patekti Waskyra, reikia dezinfekuoti tinkamu dezinfekantu.

7. REGISTRUOTOJAS

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1996/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR
GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS REGISTRACIJOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR
GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS REGISTRACIJOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį, arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas Waskyra kiekvienos valstybės narės rinkai, registruotojas privalo susitarti su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis dėl tėvams ir (arba) pacientus prižiūrintiems asmenims ir sveikatos priežiūros specialistams skirtos mokomosios medžiagos turinio ir formos, riboto išrašymo tvarkos ir kontroliuojamos prieigos ir (arba) sutikimo dėl vaistinio preparato vartojimo formos, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo sąlygas ir kitus šios programos aspektus.

Sveikatos priežiūros specialistams skirtose mokomosiose ir (arba) saugumo konsultacijų priemonėse turi būti atkreiptas sveikatos priežiūros specialistų dėmesys į svarbius Waskyra keliamus pavojus ir pateiktos rekomendacijos, kaip kuo labiau sumažinti šią riziką, įskaitant galimą leukemijos ir (arba) limfomos arba solidinių organų piktybinių ligų riziką, taip pat atkreiptas dėmesys į tai, kad reikia stebėti, ar gydomiems pacientams nepasireiškia onkogeninės transformacijos, leukemijos ar limfomos arba solidinių organų piktybinių ligų požymių ir simptomų, į galimą persodintų ląstelių neprisigijimo riziką, o taip pat reikia informuoti juos apie tai, kad svarbu vykdyti stebėseną ir ilgalaikį tolesnį stebėjimą.

Tėvams ir (arba) pacientus slaugantiems asmenims skirtoje mokomojoje medžiagoje turi būti nurodyta, kokių veiksmų reikia imtis, kada ir kaip kreiptis į gydytoją specialistą pasireiškus šalutiniam poveikiui ar simptomams arba iškilus susirūpinimą keliantiems klausimams ir kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas į vaistą, taip pat nurodyta, kad svarbu reguliariai tikrinti ir ilgą laiką stebėti paciento būklę.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkai Waskyra bus tiekiamas, būtų įdiegta sistema, pagal kurią būtų galima kontroliuoti šio vaistinio preparato prieigą, kai nepakanka įprastomis rizikos mažinimo priemonėmis užtikrinamos kontrolės.

Prieš išrašant, gaminant, išduodant ir vartojant šį vaistinį preparatą, turi būti įvykdyti toliau išdėstyti reikalavimai:

- Waskyra bus galima gauti tik registruotojo reikalavimus atitinkančiuose gydymo centruose, kad būtų užtikrintas pacientų ląstelių ir pagaminto vaistinio preparato atsekamumas tarp gydymo įstaigos, kurioje taikomas gydymas, ir gamybos vietos.
- Waskyra infuzija bus atliekama specializuotame transplantacijos centre, o procedūrą atliks gydytojai, anksčiau sukaupę Viskoto-Aldricho sindromu sergančių pacientų gydymo ir priežiūros bei gydymo *ex vivo* genų terapijos vaistiniais preparatais su autologinėmis CD34+ ląstelėmis patirties.
- Prieš pradėdant gydymą būtina užpildyti sutikimo dėl vaistinio preparato vartojimo formą.
- Prireikus gydymo centrai bus atrenkami bendradarbiaujant su už sveikatos priežiūrą atsakingomis nacionalinėmis institucijomis.
- Sveikatos priežiūros specialistams bus surengti mokymai, susiję su gydytojams skirtomis mokomosiomis ir (arba) konsultavimo dėl saugumo priemonėmis, centro atitikties nustatytiems reikalavimams patvirtinimo proceso metu.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Intervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST). Siekdamas išsamiau ištirti Waskyra ilgalaikį saugumą ir veiksmingumą Viskoto-Aldricho sindromu (WAS) sergantiems 6 mėnesių ir vyresniems pacientams, kuriems nustatyta WAS geno mutacija ir kuriems galima persodinti kraujodaros kamienines ląsteles, bet nėra tinkamo pagal žmogaus leukocitų antigeną atitinkančio giminingo kraujodaros	Galutinė klinikinio tyrimo ataskaita: 2046 m.

kamieninių ląstelių donoro, registruotojas privalo pagal suderintą protokolą atlikti intervencinį poregistracinį tyrimą ir pateikti jo rezultatus.	gruodžio 31 d.
--	-------------------

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

METALINĖ KASĖTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Waskyra $2-10 \times 10^6$ ląstelių/ml infuzinė dispersija
etuvetidigenas autotemcelas (CD34⁺ ląstelės)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių.

Kiekviename konkrečiam pacientui skirtame infuziniame maišelyje yra etuvetidigeno autotemcelo, kuriame esančios genetiškai modifikuotomis autologinėmis CD34⁺ ląstelėmis praturtintos ląstelių frakcijos su kraujodaros kamieninėmis ir pirmtakų ląstelėmis (KKPL), kurios transdukuotos ex vivo naudojant lentiviruso vektorių, koduojantį žmogaus Viskoto-Aldricho (*Wiskott-Aldrich*) sindromo (WAS) geną, koncentracija priklauso nuo vaisto serijos.

Kiekviename 10–20 ml infuziniame maišelyje yra $2-10 \times 10^6$ ląstelių/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra dimetilsulfoksido, žmogaus albumino tirpalo ir natrio chlorido. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija

Vienas 10–20 ml infuzinis maišelis

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Tinkamumo laikas atšildžius: 2 valandos kambario temperatūroje (20 °C–25 °C)

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti užšaldytą (< -130 °C). Infuzinį maišelį laikyti metalinėje kasetėje, kol bus pasiruošta atšildyti ir infuzuoti vaistą į veną. Neatidaryti sandaraus apsauginio maišelio, kol jis neatšils. Atšildyto vaisto negalima pakartotinai užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1996/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

DIN:
COI identifikacinis kodas:
SEC:
Serija
Maišelio ID:

Šiam pacientui skirtas infuzinių maišelių skaičius ir CD34⁺ ląstelių skaičius viename maišelyje nurodytas serijos informaciniame lape.

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

Duomenys nebūtini.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

APSAUGINIS MAIŠELIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Waskyra $2-10 \times 10^6$ ląstelių/ml infuzinė dispersija
etuvetidigenas autotemcelas (CD34⁺ ląstelės)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių.

Kiekviename konkrečiam pacientui skirtame infuziniame maišelyje yra etuvetidigeno autotemcelo, kuriame esančios genetiškai modifikuotomis autologinėmis CD34⁺ ląstelėmis praturtintos ląstelių frakcijos su kraujodaros kamieninėmis ir pirmtakų ląstelėmis (HKPL), kurios transdukuotos *ex vivo* naudojant lentivirusinį vektorių, koduojantį žmogaus Viskoto-Aldricho (*Wiskott-Aldrich*) sindromo (WAS) geną, koncentracija priklauso nuo vaisto serijos.

Kiekviename 10–20 ml infuziniame maišelyje yra $2-10 \times 10^6$ ląstelių/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra dimetilsulfoksido, žmogaus albumino tirpalo ir natrio chlorido.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija

Vienas 10–20 ml infuzinis maišelis

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Tinkamumo laikas atšildžius: 2 valandos kambario temperatūroje (20 °C–25 °C)

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ir transportuoti užšaldytą (< -130 °C). Infuzinį maišelį laikyti metalinėje kasetėje, kol bus pasiruošta atšildyti ir infuzuoti vaistą į veną. Neatidaryti sandaraus apsauginio maišelio, kol jis neatšils. Atšildyto vaisto negalima pakartotinai užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1996/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

DIN:
COI identifikacinis kodas:
SEC:
Serija
Maišelio ID:

Šiam pacientui skirtas infuzinių maišelių skaičius ir CD34⁺ ląstelių skaičius viename maišelyje nurodytas serijos informaciniame lape.

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

Duomenys nebūtini.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

INFUZINIS MAIŠELIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Waskyra $2-10 \times 10^6$ ląstelių/ml infuzinė dispersija
etuvetidigenas autotemcelas (CD34⁺ ląstelės)
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Tinkamumo laikas atšildžius: 2 valandos kambario temperatūroje (20 °C–25 °C)

4. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serija
DIN:
SEC:
Maišelio ID:
COI ID:

Šiam pacientui skirtas infuzinių maišelių skaičius ir CD34⁺ ląstelių skaičius viename maišelyje nurodytas serijos informaciniame lape.

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETA)

10–20 ml ląstelių dispersijos viename maišelyje.

6. KITA

Tik autologiniam vartojimui.

INFORMACIJA SERIJOS INFORMACINIAME LAPE, PRIDEDAMAME PRIE KIEKVIENOS VIENAM PACIENTUI SKIRTOS SIUNTOS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Waskyra 2-10 × 10⁶ ląstelių/ml infuzinė dispersija
etuvetidigenas autotemcelas (CD34⁺ ląstelės)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS (-Ų) KIEKIS

Autologinėmis CD34⁺ ląstelėmis praturtinta ląstelių frakcija su kraujodaros kamieninėmis ir pirmtakų ląstelėmis (KKPL), kurios transdukuotos *ex vivo* naudojant lentiviruso vektorių, koduojantį žmogaus Viskoto-Aldricho sindromo (WAS) geną.

**3. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI) IR DOZĖ
VAISTINIS PREPARATAS**

INFORMACIJA APIE PATEIKTĄ (-AS) SERIJĄ (-AS)

Į siuntą įtraukta (-os) ši (-ios) serija (-os):

Serijos numeris	Maišelio ID	Infuzinės dispersijos tūris (ml)	Stiprumas (x10 ⁶ ląstelių/ml)	CD34 ⁺ ląstelių iš viso (x10 ⁶)	Tinkamumo pabaigos data (MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.)

Bendras maišelių skaičius:

Bendras CD34⁺ ląstelių skaičius (x10⁶):

Pateikta dozė (apskaičiuota pagal paciento svorį ląstelių surinkimo metu) yra

× 10⁶ CD34⁺ ląstelių/kg

Minimali rekomenduojama Waskyra dozė, kurią reikia infuzuoti į veną, yra 7 × 10⁶ CD34⁺ ląstelių/kg. Atliekant klinikinius tyrimus, pacientams į veną leidžiamos dozės siekė iki 31 × 10⁶ CD34⁺ ląstelių/kg.

Vaistinio preparato **dozė, kurią numatoma infuzuoti pacientui į veną**, turi nustatyti gydantis gydytojas, atsižvelgdamas į pateiktą bendrą CD34⁺ ląstelių skaičių, paciento svorį gydymo metu ir į tai, kad bet kuris maišelis, kuris bus naudojamas, turi būti infuzuotas visas.

Jeigu pacientui reikia infuzuoti daugiau kaip vieną Waskyra maišelį, prieš atliekant infuziją, reikia įsitikinti, kad vaistinio preparato tūris, kurį numatoma suleisti į veną, atitinka rekomenduojamą **DMSO**

ribą, t. y., bendras DMSO tūris, kuris bus suleistas į veną, yra mažesnis nei 1 proc. apskaičiuotojo paciento plazmos tūrio.

Maksimalus Waskyra tūris, kurį galima leisti pacientui, turi būti mažesnis nei 20 proc. apskaičiuotojo paciento plazmos tūrio.

4. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

5. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Išsaugokite šį dokumentą ir pasirūpinkite, kad jį turėtumėte ruošdamiesi Waskyra infuzijai.

Tik autologiniam vartojimui.

6. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

NURODYMAI, KAIP LAIKYTI IR VARTOTI VAISTINĮ PREPARATĄ

Laikyti ir transportuoti užšaldytą (< -130 °C). Infuzinį maišelį laikyti metalinėje kasetėje, kol bus pasiruošta atšildyti ir infuzuoti vaistą į veną. Neatidaryti sandaraus apsauginio maišelio, kol jis neatšils. Atšildyto vaisto negalima pakartotinai užšaldyti.

Galiojimo laikas: 6 mėn. < -130 °C temperatūroje. Tinkamumo laikas atšildžius: 2 valandos kambario temperatūroje (20 °C–25 °C)

7. TINKAMUMO DATA IR KITA SU SERIJA SUSIJUSI INFORMACIJA

Informacija pateikta 3 skyriaus lentelėje.

8. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

9. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

COI identifikacinis kodas:

Svoris atliekant pirmą surinkimą (kg):

DIN:

SEC:

10. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Fondazione Telethon ETS

Via Varese 16/B
00185 Rome
Italija

11. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/25/1996/001

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui arba jį slaugančiam asmeniui

Waskyra 2-10 × 10⁶ ląstelių/ml infuzinė dispersija etuvetidigenas autotemcelas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums (arba Jūsų vaikui) atliekant šio vaisto infuziją, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Jūsų gydytojas arba slaugytojas duos Jums pacientui skirtą kortelę, kurioje bus pateikta svarbi su saugumu susijusi informacija apie Jums taikomą gydymą Waskyra. Atidžiai perskaitykite ją ir laikykitės joje pateiktų nurodymų.
- Visada turėkite pacientui skirtą kortelę su savimi ir visada parodykite ją gydytojui arba slaugytojui lankydamiesi pas šiuos sveikatos priežiūros specialistus arba patekę į ligoninę.
- Šiame lankstinuke pateikiama informacija yra skirta Jums arba Jūsų vaikui, tačiau pakuotės lapelyje bus vartojama tik „Jūs“.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Waskyra ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina, prieš atliekant Waskyra infuziją
3. Kaip Waskyra gaminamas ir atliekama jo infuzija
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Waskyra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Waskyra ir kam jis vartojamas

Waskyra yra genų terapijos vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos etuvetidigeno autotemcelo. Genų terapijos vaistas į organizmą perneša geną, kad šis ištaisytų genetinį defektą. Šis vaistas pagamintas specialiai Jums iš Jūsų pačių kraują sudarančių ląstelių.

Waskyra gydoma sunki liga, vadinama Viskoto–Aldricho (*Wiskott-Aldrich*) sindromu (WAS), diagnozuota 6 mėnesių ir vyresniems asmenims, kuriems nustatyta WAS geno mutacija ir kuriems galima persodinti kraujodaros kamienines ląsteles (KKL), bet nėra tinkamo giminingo šeimos nario, kuris galėtų donuoti kraujodaros kamienines ląsteles transplantacijai. Kraujodaros kamieninės ląstelės yra nesubrendusios ląstelės, galinčios išsivystyti į visų rūšių kraujo ląsteles, įskaitant baltąsias kraujo ląsteles, raudonąsias kraujo ląsteles ir trombocitus (komponentus, padedančius kraujui krešėti).

WAS sergančių žmonių organizme genas, nurodantis gaminti WAS baltymą, yra mutavęs (pakitęs). WAS baltymas padeda baltosioms kraujo ląstelėms judėti ir tinkamai kovoti su infekcijomis, o trombocitams – tinkamai sustabdyti kraujavimą. Dėl geno mutacijos WAS baltymas yra pakitęs arba jis negaminamas. Dėl to pacientui gali kilti gyvybei pavojingų komplikacijų, pvz., kraujavimo epizodų ir infekcijų.

Waskyra ruošiamas naudojant paciento kraujodaros kamienines ląsteles, kurios modifikuojamos laboratorijoje naudojant virusą. Šis virusas modifikuotas taip, kad neplistų organizme, bet galėtų pernešti tinkamą WAS geno kopiją į kraujodaros kamienines ląsteles. Modifikuotos kraujodaros

kamieninės ląstelės sugražinamos pacientui atliekant infuziją (lašinamos į veną) ir jos geba virsti kraujo ląstelėmis, galinčiomis gaminti WAS baltymą, o tai turėtų pagerinti ligos būklę.

Jeigu turite klausimų apie tai, kaip veikia Waskyra arba kodėl Jums buvo paskirtas šis vaistas, kreipkitės į gydytoją.

2. Kas žinotina, prieš atliekant Waskyra infuziją

Jums atlikti Waskyra infuziją draudžiama

- jeigu yra alergija bet kuriai šio vaisto sudedamajai daliai (jos išvardytos 6 skyriuje); Jeigu manote, kad galite būti alergiški, kreipkitės į gydytoją;
- jeigu Jums anksčiau buvo taikytas gydymas genų terapijos vaistu, pagamintu iš kraujo kamieninių ląstelių, arba atlikta alogeninė KKL transplantacija ir esama likutinių donoro ląstelių požymių.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš atliekant Waskyra infuziją

Gydytojas:

- patikrins Jūsų plaučius, širdį, inkstus, kepenis, galvos smegenis, odą, skydliaukę, taip pat gyvybiškai svarbius parametrus, pvz., kraujospūdį. Prieš pradėdant gydymą, būtina atlikti bendrą sveikatos patikrinimą;
- patikrins, ar nėra infekcijos požymių. Prieš atliekant Waskyra infuziją, Jums turi būti išgydyta bet kokia infekcija;
- patikrins dėl hepatito B, hepatito C, žmogaus T ląstelių limfotropinio viruso (ŽTLV), ŽIV ir mikoplazminės infekcijos. Jei sergate aktyvia vieno iš šių sukėlėjų sukeliama infekcija, gydymas Waskyra gali būti atidėtas arba laikinai sustabdytas;
- patikrins Jūsų kaulų čiulpus, kad įsitikintų, jog Jums nepasireiškia leukemijos arba mielodisplazijos (ligos, kuria sergant kaulų čiulpai nepagamina pakankamai sveikų kraujo ląstelių arba trombocitų) požymių. Jeigu Jums pasireikštų šių ligų požymiai, Jums gali būti neleista taikyti gydymo Waskyra.

Prieš pradėdant gydymą Waskyra

- Prieš atliekant Waskyra infuziją, atliekamas šio vaisto tyrimas, siekiant įsitikinti, kad jame nėra infekcijas sukeliančių mikrobus, nes kyla teorinė infekcijų rizika. Visą infuzijos laiką gydytojai ir slaugytojai stebės, ar pacientui nepasireiškia infekcijos požymiai, kaip antai karščiavimas, šaltkrėtis, prakaitavimas, nuovargis, gerklės skausmas ir kt., ir prireikus taikys gydymą. Kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireikštų šie požymiai ir simptomai.

Atliekant Waskyra infuziją

- Informacija apie iš ląstelių pagamintus vaistus, tokius kaip Waskyra, turi būti saugoma ligoninėje 30 metų. Bus saugoma tokia informacija: vardas ir pavardė ir Waskyra serijos, kurios vaistas Jums buvo suleistas, numeris.

Po gydymo Waskyra

- Atlikus Waskyra infuziją Jūsų būklė bus stebima, reguliariai atliekant kraujo tyrimus. Be kita ko, taip bus vertinamas antikūnų, vadinamų *imunoglobulinais*, kiekis kraujyje. Jei imunoglobulino kiekis yra mažas, Jums gali reikėti pakaitinės imunoglobulino terapijos. Prireikus gydytojas aptars tai su jumis.

- Jums gali būti skirta priešinfekcinių (antibakterinių, priešgrybelinių, antivirusinių) vaistų, siekiant išvengti infekcijų ir jas suvaldyti, ypač neutropenijos laikotarpiu po kondicionavimo. Hospitalizacijos laikotarpiu, vadovaujantis vietos gairėmis, reikia laikytis infekcijų kontrolės priemonių ir izoliacijos tvarkos.
- Kas savaitę iki +90-os dienos bus tiriamas citomegaloviruso, Epšteino-Baro viruso, *Herpes Simplex* viruso ir adenovirusų kiekis periferiniame kraujyje. Jei tyrimo rezultatas bus pakartotinai neigiamas, tyrimo intervalą bus galima pailginti po +90-os dienos. Jei Jūsų citomegaloviruso tyrimo rezultatai bus teigiami, pagal vietos gaires bus taikoma prevencinė terapija gancikloviru, valgancikloviru arba foscarnetu.
- Gali labai sumažėti ląstelių skaičius Jūsų kraujyje, pvz., per kelias savaites po kondicionavimo ir Waskyra infuzijos gali labai sumažėti neutrofilų skaičius. Todėl bent 6 savaites po infuzijos arba kol bus atkurta hematopoezė, Jums dažnai turi būti atliekamas bendrasis kraujo tyrimas, o infekcijos turi būti gydomos vadovaujantis standartinėmis gairėmis ir remiantis mediciniais sprendimais. Jeigu Jums pasireikštų nuovargis ir silpnumas, prasidėtų infekcijos, be rimtos priežasties atsirastų kraujosruvų ir pasireikštų kraujavimas, turite kreiptis į gydytoją. Atsižvelgiant į medicininius sprendimus ir vadovaujantis įstaigoje taikoma praktika, pacientui gali būti atliktas palaikomasis apšvitintų raudonųjų kraujo ląstelių ir trombocitų perpylimas.
- Ląstelių neprigijimas yra svarbus pavojus, kuris gali kilti po Waskyra infuzijos. Jei neutrofilų skaičius nuolat mažėja, pacientui reikia skirti augimo faktorių (granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių), kad būtų skatinamas kaulų čiulpų atsigavimas, arba tai galima padaryti anksčiau, remiantis mediciniais sprendimais. Jei persodintos ląstelės vis tiek neprigija ir pernelyg sumažėjęs neutrofilų kiekis nedidėja, nepaisant to, kad vartojamas granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius, rekomenduojama suleisti netransdukuotas atsargines autologines kamienines ląsteles.
- Po gydymo Jūs gali būti paprašyta leisti stebėti Jus iki 15 metų, kad būtų galima geriau ištirti ilgalaikį Waskyra poveikį.
- Jei prieš Waskyra infuziją ir po jos Jums reikia perpilti kraują, Jums leidžiami kraujo produktai turi būti apšvitinti. Tai reiškia, kad sumažinama baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų limfocitais, kad sumažėtų reakcijos į perpylimą rizika. Gydytojas stebės, ar Jums nepasireiškia reakcijų į kraujo perpylimą.
- Naujo geno įterpimas į kamienines ląsteles gali padidinti kraujo vėžio, pvz., leukemijos (baltųjų kraujo ląstelių vėžio) ir limfomos (limfocitų, organizmo apsaugos veikloje dalyvaujančių baltųjų kraujo ląstelių, vėžio) riziką. Nors lig šiol atliekant klinikinius tyrimus nebuvo nustatyta tokio poveikio įrodymų, tai yra įmanoma dėl šio vaisto pobūdžio. Užbaigus gydymą, gydytojas stebės, ar Jums nepasireiškia leukemijos ar solidinių organų piktybinių susirgimų požymių.
- Waskyra ruošiamas naudojant tam tikras viruso dalis, kurios pakeičiamos taip, kad negalėtų sukelti infekcijos. Dėl to ŽIV tyrimo rezultatas gali būti klaidingai teigiamas. Prireikus, galima atlikti labiau specifinius tyrimus, siekiant atmesti ŽIV infekcijos tikimybę.
- Waskyra sudėtyje esanti veiklioji medžiaga laikinai gali būti pašalinama iš organizmo su krauju, sperma, motinos pienu arba kūno išskyromis, t. y. gali patekti į aplinką. Todėl po gydymo Waskyra negalėsite būti kraujo, kraujo komponentų (plazmos), organų, audinių ar ląstelių donoru.

Jeigu gydymo Waskyra negalima užbaigti iki galo

Waskyra gamyba gali būti nesėkminga, jei iš Jūsų kraujo surinktų kamieninių ląstelių kiekis bus nepakankamas arba jei surinkus kamienines ląsteles iškils tam tikrų sunkumų ruošiant vaistą. Tokiu atveju, jei įmanoma, Jūs gali būti prašoma pakartoti kamieninių ląstelių surinkimo procedūrą arba Jums gali būti pasiūlytas kitas gydymo būdas.

Prieš atliekant Waskyra infuziją, Jums bus suleista kondicionavimui skirtas vaistas, kad iš Jūsų kaulų čiulpų būtų pašalintos ląstelės ir juose būtų vietos Waskyra sudėtyje esančioms kamieninėms ląstelėms su modifikuotais genais įsitvirtinti (*prigyti*).

Jeigu, suleidus kondicionavimui skirtas vaistas, Jums nebegalima suleisti Waskyra, arba jeigu modifikuotos kamieninės ląstelės neįsitvirtina Jūsų organizme, gydytojas gali nuspręsti Jums į veną suleisti pagalbinės ląstelės iš anksčiau surinktų „atsarginių“ ląstelių (taip pat žr. 3 skyrių „*Kaip atliekama Waskyra infuzija*“). Šios pagalbinės ląstelės neturi į jas įterpto veikiančio *WAS* geno ir negamins WAS baltymo. Išsamesnės informacijos teiraukitės gydytojo.

Waskyra saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 6 mėnesių pacientams nenustatytas. Duomenų nėra, todėl Waskyra draudžiama vartoti jaunesniems nei 6 mėnesių pacientams.

Kiti vaistai ir Waskyra

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų (įskaitant be recepto įsigytus vaistus) arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite gydytojui**.

- Ne mažiau kaip mėnesį iki vartojant mobilizacijai skirtus vaistus arba paimant Jūsų kraujo mėginius ir ne mažiau kaip 7 dienas po Waskyra infuzijos Jums negalima vartoti vaistų nuo ŽIV infekcijos, nes šie vaistai gali turėti poveikį Waskyra gamybai ir veikimui ankstyvame etape.
- 6 savaites iki pradedant vartoti kondicionavimui skirtą vaistą, siekiant pasiruošti gydymui Waskyra, taip pat po gydymo, kol Jūsų imuninė (organizmo apsaugos) sistema atsigauna, Jums negalima skiepytis vadinamosiomis **gyvosiomis vakcinomis**.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Waskyra gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Dėl galimo kondicionavimui skirtas vaistas poveikio šio vaistas draudžiama vartoti nėštumo metu. Waskyra poveikis nėščiosioms nėra žinomas. Pasitarkite su gydytoju dėl nėštumo po Waskyra infuzijos.

Jeigu po gydymo Waskyra pastotumėte arba manytumėte, kad galbūt pastojote, nedelsdama kreipkitės į gydytoją.

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, prieš pradedant vartoti mobilizacijai ir kondicionavimui skirtus vaistus, Jums bus atliktas nėštumo nustatymo tyrimas, siekiant įsitikinti, kad nesate nėščia.

Vyrų ir moterų kontracepcija

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris arba vaikų galintis susilaukti vyras, nuo mobilizacijos pradžios ir ne mažiau kaip 6 mėnesius po Waskyra infuzijos turite naudoti veiksmingas kontracepcijos (nėštumo kontrolės) priemones. Pasitarkite su gydytoju apie tai, kokie kontracepcijos metodai yra tinkami.

Žindymas

Dėl galimo kondicionavimui naudojamo vaisto poveikio žindymą kondicionavimo laikotarpiu reikia nutraukti. Nežinoma, ar Waskyra sudedamosios dalys gali išsiskirti į motinos pieną.

Gydytojas aptars su Jumis žindymo naudą Jūsų kūdikiui ir galimą gydymo riziką.

Vyrų ir moterų vaisingumas

Suleidus kondicionavimui skirto vaisto, gali būti, kad negalėsite pastoti ar susilaukti vaikų. Prieš pradedant gydymą turite aptarti savo galimybes su gydytoju. Pavyzdžiui, galite išsaugoti savo reprodukcinės medžiagos (kiaušialąsčių, spermos), kad ją galėtumėte panaudoti vėliau.

Waskyra sudėtyje yra natrio ir dimetilsulfoksido (DMSO)

Kiekvienoje šio vaisto dozėje yra 35–560 mg natrio (pagrindinės valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 2–28 proc. didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems. Suaugusiems rekomenduojamą didžiausią 2 g per parą natrio dozę reikia pakoreguoti sumažinant, atsižvelgiant į vaikų energijos poreikį, palyginti su suaugusiaisiais.

Šio vaisto sudėtyje yra 55 mg/ml dimetilsulfoksido (DMSO) (medžiagos, kuri naudojama užšaldytoms ląstelėms konservuoti), kuris gali sukelti staigias, sunkias alergines reakcijas. Gydytojas arba slaugytojas infuzijos metu turi atidžiai stebėti, ar pacientui nepasireiškia kokių nors reakcijų, o po infuzijos turi stebėti kas valandą 3 valandas.

3. Kaip Waskyra gaminamas ir atliekama jo infuzija

Kadangi Waskyra gaminamas iš paciento kraujodaros kamieninių ląstelių, likus maždaug 2–3 mėnesiams iki gydymo, iš Jūsų bus paimta kraujo vaistui pagaminti. Kamienines ląsteles galima surinkti iš venos paimto kraujo. Išsamesnės informacijos teiraukitės gydytojo.

Kai kamieninės ląstelės surenkamos iš kraujo

- Prieš atliekant Waskyra infuziją, Jums bus suleista dviejų rūšių vaistų:
 - **mobilizacijai skirtą vaistą**, kad kaulų čiulpuose esančios kraujo kamieninės ląstelės būtų perneštos į kraujotaką;
 - **kondicionavimui naudojamus vaistus**, kad kaulų čiulpuose atsirastų vietos naujoms kamieninėms ląstelėms, kurios Jums bus suleistos.

Daugiau informacijos rasite tų vaistų pakuotės lapeliuose.

(Daugiau informacijos apie šiuos vaistus, įskaitant galimą šalutinį poveikį, rasite 3 skyriuje „*Kaip Waskyra gaminamas ir atliekama jo infuzija*“ ir 4 skyriuje „*Galimas šalutinis poveikis*“).

- Kraujo kamieninės ląstelės bus surenkamos per laikinai į centrinę veną įvestą kateterį. Centrinės venos kateteris – tai plonas lankstus vamzdelis, kurį gydytojas įveda į stambiąją veną, kad galėtų geriau pasiekti kraujotaką. Prieš pradedant kondicionavimą, bus įvestas kitas kateteris, kad būtų galima atlikti Waskyra ir kitų vaistų infuziją bei surinkti kraują tyrimams atlikti. Įvedus kateterį, gali pasireikšti tokie šalutinio poveikio reiškiniai, kaip infekcijos ir kraujavimas, nors jie pasireiškia ne visiems. Gydytojas ir slaugytojas stebės, ar Jums nesivysto kokios nors komplikacijos.
- Pirmiausia Jums bus suleista vadinamajai mobilizacijai skirtą vaisto, kad kaulų čiulpuose esančios kraujo kamieninės ląstelės būtų perneštos į kraujotaką (žr. 2 skyrių „*Įspėjimai ir atsargumo priemonės*“).

- Tada kraujo kamienines ląsteles galima surinkti naudojant aparatą, kuris atskiria kraujo komponentus (*aferezės aparata*). Gali prireikti daugiau nei paros pakankamam kraujo kamieninių ląstelių kiekiui surinkti, kad iš jų būtų galima pagaminti Waskyra.

Iš kraujo surinktos kamieninės ląstelės bus padalytos į:

- **atsarginį ėminį**, kuris bus užšaldytas ir laikomas, kad jį būtų galima suleisti kaip pagalbines kamienines ląsteles, jeigu Jums nebus galima atlikti Waskyra infuzijos arba Waskyra bus neveiksmingas (žr. 2 skyriaus poskyrį „Jeigu gydymo Waskyra negalima užbaigti iki galo“);
- **gydymui skirtą ėminį**, kuris bus nusiųstas Waskyra gamintojui, kad į ėminyje esančias kamienines ląsteles būtų įterpta veikianti WAS geno kopija.

Kaip atliekama Waskyra infuzija

- Waskyra infuzija bus atliekama registruotojo reikalavimus atitinkančiame gydymo centre; šią procedūrą atliks šios rūšies vaistą naudoti išmokyti gydytojai.
- Waskyra lašinamas pacientui į veną (vartojamas infuzijos būdu) per centrinės venos kateterį. Pacientui gali būti sulašintas daugiau kaip vienas vaisto maišelis.
- Gydytojai patikrins, ar visi Waskyra infuziniai maišeliai pažymėti, kaip pagaminti naudojant iš Jūsų paimtą ėminį.
- Gydymas Waskyra taikomas vieną kartą. Daugiau Jūs nebūsite gydomi šiuo vaistu.

Kada	Kas vyksta	Kodėl
Likus maždaug 2 mėnesiams iki Waskyra infuzijos	Mobilizacijai skirti vaistai leidžiami po oda 4–6 dienas.	Kad kaulų čiulpuose esančios kraujo kamieninės ląstelės būtų perneštos į kraujotaką.
Likus maždaug 2 mėnesiams iki Waskyra infuzijos	Mobilizuotas kraujas surenkamas per 2–3 dienas.	Siekiant surinkti kraujo kamienines ląsteles Waskyra gamybai. Dalis surinktų kamieninių ląstelių bus laikoma atskirai, kad prireikus jas būtų galima panaudoti kaip pagalbines ląsteles.
Likus maždaug 3 savaitėms iki Waskyra infuzijos	Vaistas, vadinamas rituksimabu, vieną kartą per kateterį suleidžiamas į veną.	Siekiant sumažinti baltųjų kraujo ląstelių, kuriose gaminami prieš Jūsų organizmą nukreipti antikūnai, skaičių ir padėti ląstelėms su pakoreguotais genais įsitvirtinti po Waskyra infuzijos.
Likus 5 dienoms iki Waskyra infuzijos	Du kondicionavimui skirti vaistai (busulfanas ir fludarabinas) 2–3 dienas leidžiami lignoninėje per kateterį į veną.	Siekiant paruošti kaulų čiulpus gydymui. Šie vaistai sunaikina kaulų čiulpų ląsteles, kad jas būtų galima pakeisti Waskyra sudėtyje esančiomis ląstelėmis su pakoreguotais genais.
Likus 15–30 minučių iki Waskyra infuzijos	Gali būti suleistas vaistas, vadinamas antihistamininiu vaistu.	Siekiant padėti išvengti alerginės reakcijos į infuziją.

Waskyra infuzijos pradžia	Waskyra vartojamas infuzijos būdu (leidžiamas į veną). Ši procedūra bus atliekama gydymo įstaigoje ir kiekvienas infuzinis maišelis bus infuzuojamas maždaug 30 minučių. Maišelių skaičius bus skirtingas kiekvieno paciento atveju.	Siekiant suleisti kamienines ląsteles su pakoreguotu WAS genu į kraują, su kuriuo jos pasieks Jūsų kaulų čiulpus.
Po Waskyra infuzijos	Jūs liksite ligoninėje maždaug 4–8 savaites.	Kad atsistatytų Jūsų sveikatos būklė. Jūs būsite stebimi siekiant įsitikinti, kad gydymas veiksmingas, ir kad būtų galima imtis priemonių šalutiniam poveikiui suvaldyti, kol gydytojas įsitikins, kad galite saugiai išvykti iš ligoninės.

4. Galimas šalutinis poveikis

Atliekant klinikinius tyrimus su Waskyra, nenustatyta nė vieno su šiuo vaistu sietino šalutinio poveikio. Tačiau procedūros, kurias reikia atlikti, ir vaistai, kuriuos reikia suleisti tam, kad būtų galima atlikti Waskyra infuziją, ir jų derinys su Jūsų ligos būkle gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems.

Sunkus šalutinis poveikis – nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos

Nedelsdami kreipkitės skubios medicininės pagalbos, jeigu pastebėtumėte bent vieną iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių (jie gali turėti sunkių padarinių).

Jums gali pasireikšti keli iš šių simptomų: karščiavimas ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), šaltkrėtis, kosulys, dusulys, pagreitėjęs širdies plakimas, sumišimas, labai prasta savijauta. Tai gali būti sunkių infekcijų (įskaitant *Aspergillus* infekciją), sepsio (įskaitant pseudomonų sukeltą sepsį) arba aspiracinės pneumonijos požymiai – nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Neįprastos kraujosruvos ar kraujavimas, išblyškusi oda, stiprus nuovargis, sumišimas, sumažėjęs šlapimo kiekis arba kojų ir (arba) kulkšnių patinimas gali būti kraujo krešulių susidarymo smulkiuose kraujagyslėse, vadinamosios trombozinės mikroangiopatijos, požymiai – kreipkitės skubios medicininės pagalbos.

Pilvo skausmo, patinimo, staigaus svorio padidėjimo, odos ar akių pageltimo (geltos) ir patamsėjusio šlapimo derinys rodo, kad galimai išsivystė sunki kepenų liga (okliuzinė kepenų venų liga), kuri gali pasireikšti suleidus kondicionavimui skirtų vaistų – nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kraujavimas viršutinėje virškinamojo trakto dalyje: vėmimas krauju arba medžiaga, kuri atrodo kaip kavos tirščiai; juodos deguto spalvos išmatos; silpnumas arba galvos svaigimas – nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos.

Sunkios padidėjusio jautrumo (alerginės) reakcijos, įskaitant šoką: išbėrimas arba dilgėlinė, niežėjimas, raudonis, lūpų, veido, liežuvio arba gerklės patinimas, švokštimas arba pasunkėjęs kvėpavimas, galvos svaigimas arba alpulys – nedelsdami kreipkitės skubios medicininės pagalbos.

Reakcija į kraujo perpylimą (kraujo perpylimo metu arba po jo): karščiavimas arba šaltkrėtis, dusulys, skausmas krūtinės ir (arba) nugaros srityje, patamsėjęs šlapimas – nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos.

Kiti šalutinio poveikio reiškiniai (išvardyti pagal dažnį, pradedant nuo dažniausių)

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):
stomatitas (burnos skausmas arba išopėjimas).

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

gripas;
šlapimo takų infekcijos;
neutropenija (sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis);
mažakraujystė (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis);
pilvo skausmas;
hemoraginis viduriavimas (viduriavimas su krauju);
vėmimas;
dilgėlinė;
šokas;
lūpų patinimas;
aftinė opa (burnos opos);
eritema (odos paraudimas);
pireksija (karščiavimas);
gleivinės uždegimas (burnos, nosies ir gerklės arba žarnyno gleivinės uždegimas);
padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas (kraujo tyrimais nustatytas padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Waskyra

Ši informacija skirta tik gydytojams.

Kadangi šis vaistas bus vartojamas gydymo įstaigoje, gydymo įstaiga yra atsakinga už tinkamą šio vaisto laikymą iki vartojimo ir vartojimo metu, taip pat už tinkamą jo atliekų tvarkymą.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant išorinės talpyklės ir infuzinio maišelio etikečių po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Nevartokite šio vaisto, jeigu infuzinis maišelis pažeistas arba prakiuręs.

Laikyti žemesnėje nei -130 °C temperatūroje. Neatšildykite vaisto, kol nesate pasirengę jo vartoti. Atšildytą vaistą reikia laikyti kambario temperatūroje (20 °C–25 °C) ir suvartoti per 2 valandas. Vaistus, kurių viename mililitre yra 2×10^6 ląstelių, galima laikyti kambario temperatūroje ne ilgiau kaip 45 minutes. Negalima pakartotinai užšaldyti.

Laikyti infuzinį (-ius) maišelį (-ius) metalinėje (-ėse) kasetėje (-ėse), kol jį (-uos) reikės atšildyti.

Neatidarykite sandaraus apsauginio maišelio, kol vaistas neatšildytas.

Nesuvartotą vaistą arba atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Waskyra sudėtis

Veiklioji medžiaga yra etuvetidigenas autotemcelas, kurį sudaro paciento kamieninės ląstelės, į kurias įterptos veikiančios WAS geno kopijos.

Kiekviename konkrečiam pacientui skirtame Waskyra infuziniame maišelyje yra $2-10 \times 10^6$ ląstelių/ml gyvybingomis CD34+ ląstelėmis praturtintos ląstelių frakcijos, kurios koncentracija priklauso nuo vaisto serijos.

Pagalbinės medžiagos yra dimetilsulfoksidas (DMSO), natrio chloridas ir žmogaus albumino tirpalas (žr. 2 skyrių „*Waskyra sudėtyje yra natrio ir DMSO*“).

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų žmogaus kraujo ląstelių.

Waskyra išvaizda ir kiekis pakuotėje

Waskyra infuzinė dispersija yra skaidri arba šiek tiek drumsta bespalvė, geltona arba rausva ląstelių dispersija.

Waskyra tiekiamas 50 ml etileno vinilacetato (EVA) infuziniame (-iuose) maišelyje (-iuose), kuriame (-iuose) yra 10–20 ml infuzinės dispersijos. Kiekvienas infuzinis maišelis su dviem smaigo formos jungtimis, supakuotas EVA apsauginiame maišelyje ir įdėtas į metalinę kasetę.

Iš gamintojo įstaigos į gydymo centro saugyklą Waskyra gabenamas kriogeniniame inde, kuriame gali būti kelios vienam pacientui skirtos metalinės kasetės. Kiekvienoje metalinėje kasetėje yra vienas Waskyra infuzinis maišelis.

Registruotojas

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italija

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <https://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Svarbu, kad prieš atlikdami Waskyra infuziją, perskaitytumėte informaciją apie visa tai, kas atliekama šios procedūros metu.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant vaistinį preparatą

Įstaigos viduje Waskyra turi būti transportuojamas uždarytose, nuo sudužimo ir pratekėjimo apsaugotose talpyklėse.

- Šio vaistinio preparato sudėtyje yra genetiškai modifikuotų žmogaus kraujo ląstelių. Waskyra tvarkantys sveikatos priežiūros specialistai turi laikytis atitinkamų atsargumo priemonių (dėvėti pirštines, apsauginius drabužius ir apsauginius akinius), kad būtų išvengta galimo infekcinių ligų perdavimo.
- Waskyra visą laiką turi būti laikomas $<-130\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, kol maišelio turinys bus atšildomas infuzijai.
- Bendras infuzinių maišelių, kuriuos reikia infuzuoti į veną, skaičius taip pat turi būti patvirtintas atsižvelgiant į konkretaus paciento informaciją serijos informaciniame lape (LIS).

Dozės, kurią reikia suleisti į veną, nustatymas

- Reikia atidžiai įvertinti į veną infuzuojamo vaistinio preparato tūrį atsižvelgiant į pacientų amžių ir svorį. Jeigu Waskyra dozė, kurią reikia infuzuoti į veną, atitinka daugiau nei vieną maišelį, prieš atliekant infuziją, reikia įsitikinti, kad vaistinio preparato tūris, kurį numatoma infuzuoti į veną, atitinka rekomenduojamą DMSO ribą, t. y., bendras DMSO tūris, kuris bus leidžiamas į veną, turi būti mažesnis nei 1 proc. apskaičiuotojo paciento plazmos tūrio. Todėl maksimalus Waskyra tūris, kurį galima infuzuoti pacientui, turi būti mažesnis nei 20 proc. apskaičiuotojo paciento plazmos tūrio.

Pasiruošimas infuzijai

- Pacientas gali turėti kelis infuzinius maišelius. Kiekvienas infuzinis maišelis pateikiamas supakuotas apsauginiame maišelyje, kuris įdedamas į metalinę kasetę.
- Apsauginiame (-iuose) maišelyje (-iuose) supakuotas (-i) infuzinis (-iai) maišelis (-iai) turi būti laikomas (-i) metalinėje (-ėse) kasetėje (-ėse) skysto azoto garuose esant žemesnei nei $-130\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrai, kol bus pasiruošta atšildyti ir infuzuoti vaistinį preparatą į veną.
- Naudodami pridėdamą serijos informacinį lapą, peržiūrėkite, ar yra visi infuziniai maišeliai ir ar nėra vieno infuzinio maišelio tinkamumo laikas nepasibaigęs.

Patikrinimas prieš atšildant

- Neišimkite metalinės kasetės iš kriogeninės saugyklos ir neatšildykite Waskyra, kol pacientas neparuoštas infuzijai. Infuzinio (-ių) maišelio (-ių) su Waskyra atšildymo ir infuzijos laiką reikia suderinti. Iš anksto nustatykite infuzijos laiką ir pakoreguokite atšildymo pradžios laiką taip, kad, paruošus recipientą, Waskyra jau būtų paruoštas infuzijai.
- Atidarykite metalinę kasetę ir prieš atšildydami apžiūrėkite, ar apsauginis maišelis ir infuzinis maišelis nepažeisti. Jeigu infuzinis maišelis pažeistas, laikykitės vietos taisyklių dėl žmogaus kilmės medžiagos atliekų tvarkymo ir nedelsdami susisieki su registruotoju.

- Prieš atšildant Waskyra, būtina patikrinti, ar paciento tapatybė atitinka unikalią paciento informaciją, nurodytą pakuotės etiketėse. Waskyra skirtas tik autologiniam vartojimui. Neatšildykite ir neinfuzuokite Waskyra į veną, jeigu informacija, pateikta ant infuzinio maišelio užklįjuotoje konkretaus paciento etiketėje, neatitinka paciento, kuriam numatoma atlikti infuziją, tapatybės.

Atšildymas

Atsargiai ištraukę infuzinį maišelį iš metalinės kasetės, atšildykite jį neišpakuotą iš sandariai uždaryto apsauginio maišelio 37 °C temperatūroje, kontroliuojamo atšildymo prietaise, kol infuziniame maišelyje nebesimatys ledo.

- Atšildžius maišelį reikia nedelsiant išimti iš atšildymo prietaiso. Siekiant išsaugoti vaistinio preparato sudėtyje esančių ląstelių gyvybingumą, Waskyra atšilus, rekomenduojama nedelsiant atlikti jo infuziją.
- Reikia atsargiai atidaryti apsauginį maišelį ir išimti iš jo infuzinį maišelį, kuris iki infuzijos turi būti laikomas kambario (20 °C –25 °C) temperatūroje.
- Nestipriai pamaigykite infuzinį maišelį, kad ląstelės tolygiai pasiskirstytų suspensijoje. Reikia apžiūrėti infuzinį maišelį, ar jame nebesimato ląstelių sankaupų. Švelniai pasukus maišelį rankoje, ląstelių sankaupos turėtų išsisklaidyti. Nekratykite maišelio.
- Infuzinio maišelio negalima plauti, centrifuguoti, negalima iš jo imti ėminių ir (arba) pakartotinai suspenduoti naujoje terpėje prieš atliekant infuziją.
- Waskyra negalima apšvitinti, nes vaistinis preparatas gali tapti neaktyvus.
- Jeigu paciento gydymui pateikiamas daugiau nei vienas infuzinis maišelis, kitą maišelį reikia atšildyti tik po to, kai suleidžiamas visas ankstesnio maišelio turinys.

Vaistinio preparato infuzija į veną

- Waskyra reikia leisti į veną per centrinės venos kateterį, laikantis registruotojo reikalavimus atitinkančio gydymo centro nustatytų standartinių ląstelių terapijos vaistinių preparatų naudojimo procedūrų.
- Rekomenduojamas infuzijos rinkinys – kraujo perpylimo rinkinys su 200 µm filtru.
- Siekiant išsaugoti maksimalų vaistinio preparato sudėtyje esančių ląstelių gyvybingumą, kiekvieną maišelį, naudojant gravitacijos jėgą, reikia infuzuoti į veną per 2 valandas po atšildymo, įskaitant visas pertraukas infuzijos procedūros metu.
- Maksimalus infuzijos greitis – 5 ml/kg/val., kiekvieno maišelio turinį reikia suleisti per maždaug 30 minučių.
- Jeigu pacientui reikia daugiau kaip vieno Waskyra maišelio, vienu sykiu reikia atšildyti tik vieną vaistinio preparato maišelį.
- Pacientai, kurie anksčiau nebuvo gydyti DMSO, turi būti atidžiai stebimi. Iki 3 valandų po infuzijos reikia stebėti paciento gyvybinius rodiklius (kraujospūdį, širdies ritmą ir įsotinimą deguonimi) ir ar jam nepasireiškia kokie nors simptomai.
- Infuzijos pabaigoje natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 proc.) injekciniu tirpalu nuplaukite visą infuziniame maišelyje ir susijusiųose vamzdeliuose likusį Waskyra, kad pacientui būtų infuzuota

kuo daugiau ląstelių. Reikia atidžiai įvertinti į veną infuzuojamo vaistinio preparato tūrį atsižvelgiant į pacientų amžių ir svorį.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas medžiagas, kurios lietsi su Waskyra (kietąsias ir skystąsias atliekas), reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiamas atliekas, laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju

- Įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu, reikia laikytis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo. Darbinius paviršius ir medžiagas, ant kurių galėjo patekti Waskyra, reikia dezinfekuoti tinkamu dezinfekantu.