

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Waskyra $2-10 \times 10^6$ šūnas/ml dispersija infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1 Vispārējs apraksts

Waskyra (*etuvetidigene autotemcel*) ir ģenētiski modificēta autologa, ar CD34+ šūnām bagātināta frakcija, kas satur hematopoētiskās cilmes šūnas un priekšteču šūnas (HSPC), *ex vivo* transducētas ar lentivīrusa vektoru, kas kodē cilvēka Viskota-Oldriča (*Wiskott-Aldrich*) sindroma (WAS) gēnu.

2.2 Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Katrs konkrētā pacienta Waskyra infūzijas maiss satur etuvetidigēna autotemcelu no sērijas atkarīgā ģenētiski modificētas autologās CD34+ šūnu bagātinātas frakcijas koncentrācijā.

Zāles ir iepakotas vienā vai vairākos infūzijas maisos, kas kopumā satur $2-10 \times 10^6$ šūnu/ml dzīvotspējīgas CD34⁺ bagātinātas šūnu frakcijas dispersiju infūzijām, kas suspendēta krioprezervācijas šķīdumā.

Katra konkrētā pacienta infūzijas maiss satur 10 līdz 20 ml dispersijas infūzijai.

Kvantitatīvā informācija par zālēm, tostarp no sērijas atkarīgo šūnu koncentrāciju un ievadāmo infūzijas maisu skaitu, ir sniegta partijas informācijas lapā (infūzijas izlaides sertifikāts, LIS), kas pievienots ārstēšanai paredzētajām zālēm.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 3,5 mg nātrija vienā ml un 55 mg dimetilsulfoksīda (DMSO) vienā ml (sk. 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Dispersija infūzijām.

Dzidra līdz viegli duļķaina, bezkrāsaina līdz dzeltena vai sāra dispersija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Waskyra ir indicētas tādu 6 mēnešus vecu un vecāku pacientu ar Viskota-Oldriča sindromu (WAS) un mutāciju WAS gēnā ārstēšanai, kuriem ir piemērota asinsrades cilmes šūnu transplantācija (HSC) un nav pieejams piemērots hematopoētisko cilmes šūnu donors ar cilvēku leikocītu antigēna (HLA) atbilstību.

4.2 Devas un lietošanas veids

Waskyra ievada kvalificētā ārstēšanas centrā ārsts ar pieredzi asinsrades cilmes šūnu transplantācijā (HSCT), kurš ir apmācīts šo zāļu ievadīšanā un ar to ārstēto pacientu pārvaldībā.

Pirms sākt mobilizāciju, aferēzi un samazinātas intensitātes sagatavošanas terapiju, ir jāapstiprina, ka hematopoētisko cilmes šūnu (HSC) transplantācija pacientam ir piemērota.

Lai nodrošinātu pacientam atbilstošus norādījumus, ārstam jāizmanto to zāļu apraksti, ko izmanto pirms ārstēšanas, perifēro asiņu mobilizācijai un sagatavošanas terapijai.

Devas

Waskyra ir paredzēta tikai autologai lietošanai, un tās jāievada vienu reizi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšana sastāv no vienreizējas infūzijas devas, kas satur dzīvotspējīgu CD34⁺ šūnu dispersiju vienā vai vairākos infūzijas maisos.

Ievadāmo Waskyra devu nosaka atbilstoši pacienta ķermeņa masai infūzijas laikā.

Minimālā ieteicamā deva ir 7×10^6 CD34⁺ šūnas/ ķermeņa masa kg.

Maksimālais ievadāmais Waskyra tilpums nedrīkst pārsniegt <20 % no aprēķinātā pacienta plazmas tilpuma (skatīt 4.4. un 6.6. apakšpunktu).

Papildu informāciju par devu skatīt pievienotajā zāļu sērijas informācijas lapā (LIS).

Ārstēšana pirms un sagatavošanas terapija

Pirms rituksimaba un sagatavošanas terapijas uzsākšanas ārstējošajam ārstam jāpārlicinās, ka autologa HSPC gēnu terapija pacientam ir klīniski piemērota (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sagatavošanas terapiju nedrīkst uzsākt, kamēr ievadīšanas vieta nav saņēmusi un glabāšanā novietojusi pilnu infūzijas maisu komplektu, kas satur Waskyra devu un nav apstiprināta šūnu rezerves pieejamība.

Perifēro asiņu mobilizācija un aferēze

Autologās CD34⁺ šūnas tiek izolētas no mobilizētām perifērajām asinīm. To panāk ar aferēzes procedūru(-ām) pēc perifēro asiņu mobilizācijas.

Lai iegūtu CD34⁺ šūnas zāļu ražošanai un autologo rezervju izveidei, pacientiem jāveic hematopoētisko cilmes un proģenitoru šūnu (HSPC) mobilizācija ar granulocītu kolonijas stimulējošo faktoru (G-CSF) un pleriksaforu, kam seko leikaferēze.

Zāļu ražošanā ieteicams izmantot kopējo HSPC savākšanas mērķi 40×10^6 CD34⁺ šūnas/kg. Papildus tam jāsavāc vismaz 3×10^6 CD34⁺ šūnas/kg kā autologa rezerves šūnas. Rezerves šūnas var ievākt vai nu mobilizētas perifēro asiņu aferēzes, vai kaulu smadzeņu ieguves rezultātā.

Ārstēšana pirms ar rituksimabu un samazinātas intensitātes sagatavošanas terapijas režīms

Ieteicamās sagatavošanas terapijas zāles ir busulfāns un fludarabīns.

	Dienas pirms terapijas infūzijas	Dozēšanas režīms	Deva
Rituksimabs	-22. diena (+/- 1 diena)	Vienreizējas IV rituksimaba devas, kas ir monoklonāla antiViela pret CD20, infūzija ir ieteicama -22. dienā (+/- 1 dienā) pirms Waskyra infūzijas ar mērķi pirms ārstēšanas noārdīt B šūnas. Infūzijas ātrums atbilst zāļu aprakstam (ZA) Lai samazinātu iespējamo nevēlamo blakusparādību rašanos, pirms rituksimaba infūzijas ir jāveic atbilstoša premedikācija i.v. ar antihistamīnus saturošām zālēm, paracetamolu un steroīdiem, ievērojot standarta procedūras. Jāatkārto pēc 6 stundām.	375 mg/m ²
Busulfāns	No - 4. dienas līdz - 2. dienai	Pacienti saņems i.v. busulfāna devas atbilstoši ķermeņa masai. Paredzēts, ka pacienti saņems pavisam 8 devas, ko ievada ik pēc 6 stundām no -4. dienas līdz -2. dienai. Ja mērķa AUC 48 000 ng/ml*h (± 10 %) netiek sasniegts ar 8 devām, var ievadīt papildu devas. Ja mērķa AUC tiks sasniegts pirms astotās devas, zāļu lietošana tiks pārtraukta. Deva tiks pielāgota atbilstoši busulfāna FK līmenim, lai sasniegtu mērķa kumulatīvo AUC 48 000 ng/ml*h (± 10 %). Waskyra šūnu infūzija tiks ieplānota tā, lai nodrošinātu vismaz 24 stundu ilgu izvadīšanās laiku kopš pēdējās busulfāna devas lietošanas.	Busulfāna sākuma devu nosaka atbilstoši pacienta ķermeņa masai saskaņā ar šādu shēmu: • 1 mg/kg/deva (< 9 kg); • 1,2 mg/kg/deva (9–16 kg); • 1,1 mg/kg/deva (> 16–23 kg); • 0,95 mg/kg/deva (> 23–34 kg); • 0,8 mg/kg/deva (> 34 kg). Turpmākās busulfāna devas aplēš, pamatojoties uz farmakokinētikas (FK) paraugu ņemšanu, un attiecīgi pielāgo. Busulfāna FK analīzi veic, ņemot sērijveida asins paraugus pirms un pēc vismaz divu atsevišķu devu, parasti pirmās un piektās devas, infūzijas. Īpašu uzmanību pievērš busulfāna devai, lai sasniegtu mērķa kumulatīvo AUC 48 000 ng/ml*h (± 10 %). Devas pielāgošanu veic, ja kopējā paredzamā AUC vērtība pārsniedz 10 % novirzi

			no mērķa (kopējais paredzamais AUC ir < 43 200 ng/ml*h vai > 52 800 ng/ml*h). Busulfāna devu skaitu var samazināt, ja kumulatīvais prognozētais AUC ir pārāk augsts.
Fludarabīns	-4. diena un -3. diena	Fludarabīnu ievada i.v. vienu reizi dienā 4. dienā un 3. dienā pirms terapijas. Infūzijas ātrumam jāatbilst fludarabīna zāļu aprakstam (ZA).	30 mg/m ² dienā
AUC = laukums zem līknes; i.v. = intravenozi; FK = farmakokinētika; m ² = kvadrātmētrs.			

Infekciju profilakse un pārvaldība pirmsārstēšanas laikā

Lai novērstu un kontrolētu infekcijas, īpaši neitropēnijas periodā pēc sagatavošanas terapijas, ir jāapsver profilaktiska un empīriskā pretinfekciju līdzekļu (antibakteriālo, pretsēnīšu, pretvīrusu līdzekļu) (skatīt 4.4. apakšpunktu) lietošana. Hospitalizācijas laikā jāizmanto infekciju kontroles pasākumi un izolācijas procedūras saskaņā ar vietējiem standartiem.

Premedikācija

Antialerģiskas zāles, piemēram, hlorfeniramīnu intravenozi, ieteicams ievadīt 15–30 minūtes pirms Waskyra infūzijas, lai samazinātu alerģiskas reakcijas uz infūziju iespējamību.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Waskyra lietošana pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, nav pētīta.

Pacienti ar seropozitīvu rezultātu uz cilvēka imūndeficīta vīrusu (HIV), B hepatīta vīrusu (HBV) vai C hepatīta vīrusu (HCV)

Waskyra lietošana nav pētīta pacientiem ar HIV-1, HIV-2, aktīvu HBV vai aktīvu HCV infekciju. Pirms šūnu savākšanas ražošanas vajadzībām atbilstoši vietējām vadlīnijām jāpārbauda, vai pacientiem nav HIV-1, HIV-2, HBV, HCV un citu infekcijas ierosinātāju.

Pacienti ar nopietniem hematoloģiskiem traucējumiem

Waskyra lietošana nav pētīta pacientiem ar mielodisplāziju, mielodisplastiskajam sindromam raksturīgām citogēnētiskām izmaiņām un akūtu mieloleikozi vai citiem nopietniem hematoloģiskajiem traucējumiem. Šiem pacientiem ārstēšana ar Waskyra nav ieteicama.

Pediatriskā populācija

Waskyra drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem vecumā līdz 6 mēnešiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Waskyra ir paredzēta tikai intravenozai infūzijai.

Pirms Waskyra infūzijas ir jāpārlicinās, ka pacienta identitāte atbilst unikālajai pacienta identitātei, kas norādīta Waskyra infūzijas maisa(-u) marķējumā un pievienotajā dokumentācijā. Ja nepieciešams

vairāk nekā viens Waskyra maiss, vienā reizē drīkst ievadīt tikai viena zāļu maisa saturu. Kopējais izmantojamo infūzijas maisu skaits arī ir jāapstiprina ar pacientam specifisku informāciju, kas norādīta Zāļu sērijas informācijas lapā (LIS) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Waskyra infūzija tiek ieplānota tā, lai nodrošinātu vismaz 24 stundu ilgu izvadīšanās laiku no pēdējās busulfāna devas.

Waskyra atkausēšanas un infūzijas laiks ir jāsaprot. Infūzijas uzsākšanas laiks ir jāapstiprina iepriekš un jāpielāgo atkausēšanas ilgumam, lai Waskyra būtu pieejamas infūzijai, kad pacients ir sagatavots. Lai saglabātu zāļu dzīvotspēju, ieteicams Waskyra ievadīt nekavējoties. Ievadīšana jāpabeidz 2 stundu laikā pēc atkausēšanas.

Ievadīšana

Zāles ievada intravenozas infūzijas veidā caur centrālās vēnas katetru. Ja tiek nodrošināts vairāk nekā viens Waskyra maiss, vienā reizē atkausē tikai vienu zāļu maisu.

Katra maisa saturs jāievada aptuveni 30 minūšu laikā ar infūzijas ātrumu, kas nepārsniedz 5 ml/kg/h. Ieteicamais ievadīšanas komplekts sastāv no asins transfūzijas komplekta, kas aprīkots ar 200 µm filtru.

Pacienti ir rūpīgi jāuzrauga pirms infūzijas, tās ievadīšanas laikā un pēc tam. Ik pēc desmit minūtēm infūzijas laikā un katru stundu trīs stundu laikā pēc infūzijas beigām ir jākontrolē organisma stāvokļa galvenie rādītāji (asinsspiediens, sirdsdarbības ātrums un skābekļa piesātinājums), kā arī simptomu rašanās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ir bieži jāveic kontrole, pārbaudot pilnu asins ainu vismaz 6 nedēļas pēc infūzijas vai līdz asinsrades atjaunošanai, un infekcijas jāārstē saskaņā ar standarta vadlīnijām un ārsta novērtējumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sīkākus norādījumus par Waskyra sagatavošanu, ievadīšanu, pasākumiem, kas jāveic nejaušas iedarbības gadījumā, un likvidēšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Iepriekšēja ārstēšana ar asinsrades cilmes šūnu gēnu terapiju vai alogēnu HSC transplantāciju ar pierādījumiem par donora izcelsmes atlikušajām šūnām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Jāievēro no šūnām iegūtu uzlabotas terapijas zāļu izsekojamības prasības. Lai nodrošinātu izsekojamību, zāļu nosaukums, sērijas numurs un ārstētā pacienta vārds un uzvārds jāuzglabā 30 gadus pēc zāļu derīguma termiņa beigām.

Autologa lietošana

Waskyra ir paredzēta tikai autologai lietošanai, un tās nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt citiem pacientiem. Waskyra nedrīkst ievadīt, ja informācija zāļu marķējumā un Zāļu sērijas informācijas lapā (LIS) neatbilst pacienta identitātei.

Ar vecumu saistītas nevēlamās blakusparādības

Gēnu terapiju ieteicams veikt jaunākā vecumā. Autoimunitātes risks pirms gēnu terapijas, kā arī klīniskās autoimunitātes nepilnīgā atgriezeniskuma risks pēc gēnu terapijas izrādījās lielāks vecuma

grupā > 5 gadi. Gados vecākiem pacientiem, iespējams, jāveic rūpīga pārbaude, lai noskaidrotu, vai viņiem nav slimības, kas varētu radīt lielāku sagatavošanas terapijas nevēlamo blakusparādību risku.

Mobilizācija, rituksimabs un sagatavošanas terapijas zāles

Pirms šūnu savākšanas ražošanas vajadzībām ir jāņem vērā mobilizācijas, rituksimaba un sagatavojošo zāļu brīdinājumi un piesardzības lietošanā pasākumi.

Centrālā vēnas katetra (CVK) izraisītas komplikācijas

Klīniskajos pētījumos ziņots par infekcijām un asiņošanu saistībā ar CVK lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas iespējamās infekcijas un ar katetru saistītas komplikācijas.

Paaugstināta jutība un ar infūziju saistītas reakcijas

Ir zināms, ka viena no Waskyra palīgvielām, dimetilsulfoksīds (DMSO), var izraisīt nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp anafilaksi. Pacienti ir rūpīgi jāuzrauga infūzijas ievadīšanas laikā un pēc tam. Pirms infūzijas uzsākšanas, ik pēc aptuveni desmit minūtēm infūzijas laikā un katru stundu trīs stundu laikā pēc infūzijas beigām ir jākontrolē organisma stāvokļa galvenie rādītāji (asinsspiediens, sirdsdarbības ātrums un skābekļa piesātinājums), kā arī jebkādu simptomu rašanās.

Pirms infūzijas jānodrošina, ka kopējais ievadītais DMSO tilpums nepārsniedz < 1 % no aprēķinātā pacienta plazmas tilpuma. Tāpēc maksimālais ievadāmais Waskyra tilpums nedrīkst pārsniegt <20 % no aprēķinātā pacienta plazmas tilpuma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Ilgstoša citopēnija un transplantāta nesekmīga iedzīvošanās

Pacientiem var rasties smagas citopēnijas, tai skaitā smaga neitropēnija, definēta kā absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANC) <500 šūnas/μl, kas norit vairākas nedēļas pēc samazinātas intensitātes sagatavošanas terapijas un Waskyra infūzijas. Pacienti ir bieži jānovēro, pārbaudot pilnu asins šūnu skaitu vismaz 6 nedēļas pēc infūzijas vai līdz asinsrades atjaunošanai, un infekcijas jāārstē saskaņā ar standarta vadlīnijām un ārsta novērtējumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Atbilstoši medicīniskajam novērtējumam un iestādes praksei jāievada atbalstoša apstarotu eritrocītu un trombocītu transfūzija.

Transplantāta nesekmīga iedzīvošanās ir potenciāli svarīgs risks, ko definē kā nespēju sasniegt absolūto neitrofilo leukocītu skaitu (Absolute Count — ANC) >500 šūnas/μl, kad nav arī pierādījumu par kaulu smadzeņu atjaunošanos (t.i., nav hipocelulāru kaulu smadzeņu) līdz 60. dienai pēc Waskyra infūzijas. Ilgstošas neitropēnijas gadījumā jāsaņem G-CSF, lai stimulētu kaulu smadzeņu atveseļošanos, vai arī agrāk, pamatojoties uz medicīnisku novērtējumu. Ja, neraugoties uz granulocītu kolonijas stimulējošā faktora izmantošanu, joprojām ir transplantāta nesekmīga iedzīvošanās un neitropēnija, ieteicams ievadīt netransducētas rezerves autologas cilmes šūnas.

Infekcijas ierosinātāju pārnesšanas risks

Kaut gan Waskyra sterilitāte un mikoplazmu klātbūtne ir pārbaudīta, pastāv infekcijas ierosinātāju pārnesšanas risks. Tāpēc veselības aprūpes speciālistiem, kuri lieto Waskyra, jākontrolē, vai pacientiem pēc ārstēšanas nerodas infekciju pazīmes un simptomi, un nepieciešamības gadījumā tie atbilstoši jāārstē.

Seroloģiskā testēšana

Visiem pacientiem pirms mobilizācijas jāpārbauda HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV un mikoplazmas, lai pārliecinātos par šūnu avota materiāla piemērotību Waskyra izgatavošanai.

Mijiedarbība ar HIV testiem

Tā kā Waskyra radīšanai izmantotajam lentivīrusu vektoram un HIV ir ierobežots un īss identiskas ģenētiskās informācijas periods, noteikti HIV nukleīnskābju testi (NAT) var sniegt viltus pozitīvu rezultātu.

Tādēļ pacientiem, kuri saņēma Waskyra var būt pozitīvs rezultāts HIV analīzēs, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR), jo notiek lentivīrusu vektora provīrusa insercija, kas izraisa viltus pozitīvu rezultātu HIV testā. Tāpēc Waskyra saņēmušajiem pacientiem HIV infekcijas skrīningam nevar izmantot PĶR analīzes.

Antiretrovirālu zāļu lietošana

Pacienti nedrīkst lietot antiretrovirālās zāles vismaz vienu mēnesi pirms mobilizācijas un līdz vismaz 7 dienām pēc Waskyra infūzijas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja pacientam nepieciešamas antiretrovirālā terapija pēc saskares ar HIV/HTLV vīrusu, Waskyra terapijas uzsākšana jāatliek līdz ir veikts HIV/HTLV Western blot reakcijas tests un vīrusa slodzes tests 6 mēnešus pēc saskares ar vīrusu.

Insercijas onkoģenēzes risks

Teorētiski pastāv leikozes vai limfomas risks pēc ārstēšanas ar Waskyra. Ja ir aizdomas par ļaundabīgu audzēju vai tas ir apstiprināts, jāsaazinās ar reģistrācijas apliecības īpašnieku, lai saņemtu sīki izstrādātus norādījumus paraugu ņemšanu vektora integrācijas vietas analīzei (ISA) un klonālās proliferācijas testēšanai (skatīt ļaundabīgu audzēju darbības rezultātu kontrolesarakstu un reģistrācijas apliecības īpašnieka kontaktinformāciju izglītības/drošuma konsultāciju rīkos).

Asins, orgānu, audu un šūnu ziedošana

Ar Waskyra ārstētie pacienti nekad nedrīkst kļūt par plazmas, asins, orgānu, audu un šūnu transplantātu donoriem. Šī informācija ir norādīta Pacienta kartītē, kuru pacientam izsniedz pēc ārstēšanas.

Pēc Waskyra ievadīšanas

Pēc infūzijas jāievēro standarta procedūras pacientu ārstēšanai pēc HCPŠ transplantācijas.

Citomegalovīrusa (CMV), Epšteina-Barra vīrusa (EBV), herpes simplex vīrusa-6 (HSV6) un adenovīrusa vīrusu slodzi perifērajās asinīs nosaka reizi nedēļā ar polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR) līdz +90. dienai. Ja testēšanas intervāls atkārtoti ir negatīvs, to var pagarināt pēc +90. dienas. Ja pētāmai personai ir pozitīvs CMV tests, lieto profilaktisko terapiju ar ganciklovīru, valganciklovīru vai foscarnetu saskaņā ar vietējiem standartiem.

Saskaņā ar vietējiem standartiem profilaktisko terapiju ar rituksimabu ievada, ja pētāmai personai pirms vai pēc gēnu terapijas ir atkārtota pozitīva EBV vīrusa slodzes palielināšanās.

Lai novērstu iespējamās infekcijas, kas saistītas ar smagu hipogammaglobinēmiju, ko izraisa ar slimību saistīts imūndeficīts, rituksimaba ievadīšana un sagatavošanas terapija, imūnglobulīna G līmenis serumā jāuztur virs 5 g/l.

Visi pēc Waskyra infūzijas nepieciešamie asins produkti ir jāapstaro.

Ilgtermiņa novērošana

Paredzams, ka pacienti, kuri saņem Waskyra, tiks iekļauti pēcreģistrācijas pētījumā, un viņi ir aktīvi jānovēro līdz 15 gadiem pēc infūzijas. Ārstējošajiem ārstiem būtu jāplāno ikgadēji klīniskie novērtējumi (tostarp hematoloģija, bioķīmija un ļaundabīgu audzēju uzraudzība) saskaņā ar saskaņoto pēcreģistrācijas drošuma pētījumu.

Izglītības/drošuma konsultāciju rīki

Veselības aprūpes speciālistiem, kas iesaistīti pacienta ar WAS ārstēšanā ar Waskyra, pacientiem un/vai viņu vecākiem/aprūpētājiem tiks nodrošināti izglītības/drošuma konsultāciju rīki, lai veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem, vecākiem/aprūpētājiem atvieglotu informētu lēmumu pieņemšanu, pamatojoties uz zināmajiem Waskyra ieguvumiem un riskiem, un līdz minimumam samazinātu risku pacientiem.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur 3,5 mg nātrija katrā ml.

Pieaugušajiem atkarībā no zāļu tilpuma vienā devā var būt 35–560 mg nātrija. Tas ir līdzvērtīgi 2–28 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Teorētiskais nātrija saturs zālēs pediatriiskajā populācijā var svārstīties no 2,3 līdz 56 % no Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteiktās maksimālās dienas devas bērniem, tomēr šis procentuālais daudzums var atšķirties atkarībā no bērnu ķermeņa masas, vecuma un zāļu tilpuma.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Jāņem vērā mijiedarbība ar mobilizācijas un mieloablatīvās sagatavošanas terapijas zālēm.

Pacienti nedrīkst lietot antiretrovirālās zāles vismaz vienu mēnesi pirms mobilizācijas un līdz vismaz 7 dienām pēc Waskyra infūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvas vakcīnas

Imunizācijas ar dzīvām vīrusu vakcīnām drošums Waskyra terapijas laikā vai pēc tās nav pētīts. Vakcinācija ar dzīvām vīrusu vakcīnām nav ieteicama 6 nedēļas pirms sagatavošanas terapijas zāļu saņemšanas, lai sagatavotos ārstēšanai ar Waskyra, kā arī pēc ārstēšanas, līdz pēc ārstēšanas ar Waskyra tiek pabeigta imūnsistēmas atjaunošanās.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav klīnisku datu par Waskyra lietošanu grūtniecēm. Pētījumi par dzīvnieku reproduktivitāti un toksisku ietekmi uz attīstību ar etuvetidigēna autotemcelu nav veikti.

Pirms katra mobilizācijas cikla sākuma ir jāapstiprina negatīvs seruma grūtniecības tests un pirms mieloablācijas sagatavošanas terapijas tas jāapstiprina atkārtoti.

Sievietēm reproduktīvā vecumā un vīriešiem, kuri ir spējīgi radīt bērnu, ir jālieto efektīva kontracepcijas metode no mobilizācijas sākuma vismaz sešus mēnešus pēc mieloablatīvās sagatavošanas terapijas ievadīšanas. Lūdzam skatīt arī Zāļu aprakstu mobilizācijai, pirmsārstēšanai un mieloablatīvās sagatavošanas terapijas zālēm.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Waskyra izdalās cilvēka pienā vai tiek pārnesta uz bērnu, kas tiek barots ar krūti. Dati nav pieejami.

Barošana ar krūti būtu jāpārtrauc sagatavošanas terapijas un Waskyra lietošanas laikā, ņemot vērā iespējamās ar sagatavošanas terapiju saistītos riskus.

Lēmums par barošanu ar krūti pēc ārstēšanas ar Waskyra ir jāapspriež ar ārstējošo ārstu, ņemot vērā ieguvumus, ko bērnam dod barošana ar krūti, salīdzinājumā ar jebkādiem iespējamajiem Waskyra vai pamatslimības izraisītiem nevēlamajiem notikumiem.

Fertilitāte

Dati par Waskyra ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem nav vērtēta ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti. Ir pieejami dati par neauglības risku, lietojot mieloablatīvo sagatavošanas terapiju. Tāpēc, ja iespējams, pirms ārstēšanas ieteicams apsvērt auglības saglabāšanas iespējas, piemēram, spermas vai olšūnu krioprezervāciju.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Waskyra neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Jāņem vērā mobilizējošo līdzekļu un sagatavošanas terapijas līdzekļu ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pirms ārstēšanas ar Waskyra tiek veikta medicīniska interence, proti, hematopoētisko cilmes šūnu savākšana, izmantojot perifēro asiņu mobilizāciju ar G-CSF un pleriksaforu, kam seko aferēze, pirmsārstēšana ar rituksimabu (anti-CD20 monoklonālu antivielu) un samazinātas intensitātes sagatavošanas terapiju, kurām ir savi riski. Vērtējot Waskyra terapijas drošumu, papildus riskam, kas saistīts ar gēnu terapiju, jāņem vērā arī perifēro asiņu mobilizācijai, pirmsārstēšanai un samazinātas intensitātes sagatavošanas terapijai izmantoto zāļu drošuma profils un informācija par šīm zālēm.

Nevēlamās blakusparādības tika saistītas ar pirmsārstēšanas sagatavošanas terapijas režīmu (tostarp mobilizāciju/leikaferēzi) un ievadīšanas vietas apstākļiem (ļoti bieži ziņots par ar ierīci saistītu infekciju, asiņošanu katetra ievadīšanas vietā).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Waskyra drošums tika vērtēts 28 pacientiem ar WAS. Novērošanas ilguma mediāna bija 5,67 gadi (diapazons: 0,37–13,26 gadi).

Ņemot vērā nelielo pacientu populāciju, tabulā norādītās nevēlamās blakusparādības nesniedz pilnīgu priekšstatu par šo notikumu raksturu un biežumu.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju un biežumu. Biežumu definē šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ un $< 1/10$).

1. tabula. Nevēlamās reakcijas, kas saistītas ar mobilizāciju/aferēzi un pirmsārstēšanu (G-CSF ± pleriksafors, rituksimabs)

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži
Infekcijas un infestācijas		Aspergiloze Gripa Urīnceļu infekcijas Pseudomonāla sepse Aspirācijas pneimonijs

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība pret zālēm
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Stomatīts	Sāpes vēderā Hemorāģiskā caureja Augšējās kuņģa un zarnu trakta daļas asiņošana Lūpu pietūkums
Ādas un zemādas audu bojājumi		Eritēma
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Drudzis

2. tabula. Nelabvēlīgas reakcijas, kas saistītas ar samazinātas intensitātes sagatavošanas terapijas režīmu (busulfāns un fludarabīns)

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Neitropēnija Trombotiska mikroangiopātija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Šoks
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Stomatīts	Vemšana Aftoza čūla
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		Venookluzīva aknu slimība
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nātrene
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Gļotādas iekaisums
Izmeklējumi		Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Transfūzijas reakcija

Ļoti bieži ziņotās ievadīšanas vietas reakcijas bija ar ierīci saistītas infekcijas un asiņošana katetra ievietošanas vietā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti novērota. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

No klīniskajiem pētījumiem nav pieejami dati par Waskyra pārdozēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: vēl nav piešķirta, ATĶ kods: vēl nav piešķirts

Darbības mehānisms

Etuvetidīgēna autotemcelis ir *ex vivo* ģenētiski modificētu autologu CD34⁺ asinsrades cilmes šūnu un priekšteču šūnu gēnu terapija. Autologās CD34⁺ asinsrades cilmes un proģenitora šūnas (HSPC) bagātina, izmantojot pacienta mobilizētās perifērās asinis, un transducētas ar lentivirālo vektoru (LVV), kas vienu vai vairākas cilvēka Viskota-Oldriča sindroma (WAS) komplementārās dezoksiribonukleīnskābes (cDNA) kopijas ievieto šūnas genomā, tādējādi ģenētiski modificētās šūnas spēj ekspresēt funkcionālo WAS proteīnu. Pēc ievadīšanas ģenētiski modificētās šūnas iedzīvojas un atjauno hematopoētisko nodalījumu. Šīs ģenētiski modificētās šūnas, kas satur koriģēto WAS proteīnu (WASP), diferencē un ražo bioloģiski aktīvus limfoidālos un mieloidālos proģenitorus, kuru pēcnācēji ekspresē WAS proteīnu.

Klīniskā efektivitāte

Waskyra efektivitāti novērtēja klīniskās izstrādes programmā, kurā ietilpst dati no kopā 27 pētāmajām personām, kuras tika ārstētas klīniskā izmēģinājuma ietvaros ar svaigu zāļu formu (n = 8), klīniskā pētījumā ar krioprezervētu zāļu formu (n = 10), un pacientiem, kurus ārstēja ar svaigu zāļu formu līdzjutīgas lietošanas programmā (CUP) un slimnīcu atbrīvojumos (HE), ko kopā dēvē par Paplašinātās piekļuves programmu (EAP) (HE, n = 3; un CUP, n = 6).

Pētījums OTL-103-4

Galvenie efektivitātes pierādījumi ir šis klīniskais pētījums, kurā 10 pacienti tika ārstēti ar etuvetidīgēna autotemcelu. Visiem 10 dalībniekiem bija pabeigta vismaz 2 gadu novērošana, un astoņi dalībnieki pabeidza 3 gadu novērošanas kursu. Seši dalībnieki bija izgājuši piecu gadu novērošanas apmeklējumu.

Pacienti bija atbilstīgi, ja bija uzstādīta WAS diagnoze, kas noteikta ar ģenētisku mutāciju, un vismaz viens no šādiem kritērijiem: a) smaga WAS mutācija, b) neesoša Viskota-Oldriča sindroma proteīna (WASP) ekspresija, c) smags klīniskais rādītājs (Zhu klīniskais rādītājs ≥ 3) un nav pieejams cilvēka leukocītu antigēnam radniecīgs donors asinsrades cilmes šūnu transplantācijai (HSCT).

WAS gēnu mutācija tika klasificēta kā smaga visiem dalībniekiem, izņemot vienu, attiecībā uz kuram mutācijas smagums nebija zināms. Visiem dalībniekiem iepriekš ir bijusi asiņošana, recidivējoša infekcija un ādas slimības.

Pacienti, kuriem bija orgānu darbības traucējumi, smaga aktīva infekcija, kas nereaģēja uz ārstēšanu, vai cita smaga slimība vai klīniskais stāvoklis, ļaundabīga neoplāzija (izņemot lokālu ādas vēzi) vai dokumentēta iedzimta vēža sindroma anamnēze; mielodisplāzija, citogēnētiskās izmaiņas, kas raksturīgas mielodisplastiskajam sindromam un akūtai mieloleikozei, vai citi nopietni hematoloģiski traucējumi, tika izslēgti no pētījumiem.

No pētījumiem izslēdza pacientus, kuriem iepriekš bija alogēniska HSCT ar pierādījumiem par donora izcelsmes atlikušajām šūnām vai iepriekšēju gēnu terapiju, kā arī pacientus ar dokumentētu cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju (pozitīvu HIV RNS un/vai anti-p24 antivielām).

Rezultāti

Primārais mērķa kritērijs

Primārie mērķa kritēriji bija smagu infekciju gada rādītājs no 6 līdz 18 mēnešiem pēc gēnu terapijas, salīdzinot ar 1 gadu pirms gēnu terapijas, un uz gadu attiecinātais mērenas un smagas asiņošanas epizožu rādītājs līdz 1 gadam pēc gēnu terapijas salīdzinājumā ar 1 gadu pirms tās. Epizožu skaits tika aprēķināts kā epizožu skaits novērošanas cilvēkgados.

Smagas infekcijas: Smagu infekciju gada rādītājs samazinājās no 2,40 uz vienu novērošanas cilvēkgadu (PYO) 12 mēnešos pirms Waskyra infūzijas līdz 0,20 uz vienu PYO 6–18 mēnešos pēc

Waskyra infūzijas. Visas smagās infekcijas bija 3. pakāpes saskaņā ar vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE).

Vidēji smagas un smagas asiņošanas epizodes: Vidēji smagas un smagas asiņošanas epizožu kopējais gada rādītājs samazinājās no 0,90 notikumiem uz vienu PYO 12 mēnešos pirms Waskyra infūzijas līdz 0,30 notikumiem uz vienu PYO pirmajos 12 mēnešos pēc Waskyra infūzijas. Vienam pacientam >3 gadu laikā tika ziņots par vienu smagu asiņošanas epizodi (hemorāģiska caureja).

Galvenie sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji:

Kopējā dzīvildze: Visi 10 dalībnieki dzīvoja, un novērošanas ilguma mediāna bija 5,02 gadi (diapazons: 2,32–5,43 gadi).

Smagu infekciju un vidēji smagu un smagu asiņošanas epizožu gada rādītājs 2 un 3 gadu laikā pēc ārstēšanas

Smagu infekciju gada rādītājs samazinājās no 2,40 uz vienu novērošanas cilvēkgadu (PYO) 12 mēnešos pirms infūzijas līdz 0,10 uz vienu PYO 1-2 gadus pēc infūzijas un līdz 0 2-3 gadus pēc Waskyra lietošanas.

Vidēji smagas un smagas asiņošanas epizožu kombinētais gada rādītājs samazinājās no 0,90 gadījumiem uz vienu PYO 12 mēnešos pirms infūzijas līdz 0,20 gadījumiem uz vienu PYO 1-2 gadus pēc Waskyra lietošanas un 0 gadījumiem uz vienu PYO 2-3 gadus pēc Waskyra lietošanas.

Visu ārstēto pacientu integrēta analīze

Lai novērtētu Waskyra kopējo klīnisko efektivitāti, tika veikta integrēta datu analīze no diviem klīniskajiem pētījumiem (TIGET-WAS un OTL-103-4) un EAP ārstētajiem pacientiem. Šajā analīzē izmantotajā populācijā ir visi 27 dalībnieki, kuri tika iesaistīti un ārstēti ar Waskyra.

Pacientu raksturojums

Kopējā integrētajā analīzē aplūkotajā populācijā pētāmo personu vecums gēnu terapijas laikā bija no 1,0 gada līdz 35,1 gadam. Astoņpadsmit dalībnieki bija jaunāki par 5 gadiem, un deviņi bija ≥ 5 gadus veci, no kuriem divi bija pieaugušie, kas abi bija iesaistīti EAP. Saskaņā ar pētījumu vecuma diapazons bija no 1,1 līdz 12,4 gadiem pētījumā Tiget-WAS, no 1 līdz 9 gadiem pētījumā OTL-103-4 un no 1,4 līdz 35,1 gadam EAP.

WAS gēnu mutācija tika klasificēta kā smaga 22 dalībniekiem un ar nezināmu smaguma pakāpi vēl pieciem dalībniekiem. 26 dalībniekiem bija smagas WAS klīniskās pazīmes ar Zhu rādītāju ≥ 3,0 pētījuma sākumā, un viens dalībnieks ar vieglākām klīniskajām pazīmēm (Zhu rādītājs 2,0) tika identificēts kā tāds, kuram ir smaga WAS mutācija.

Waskyra ievadīšana

Ievadīto devu diapazons bija no 7,0 līdz 31,0 CD34+ šūnām 10⁶/kg. Vidējā deva TIGET-WAS pētījumā bija zemāka nekā OTL-103-4 pētījumā un EAP. 5 TIGET-WAS dalībniekiem šūnu avots gēnu terapijas zālēm tika iegūts no kaulu smadzeņu ieguves. Mobilizētās perifērās asinis, no kurām iegūts lielāks šūnu skaits, bija CD34+ šūnu avots atlikušajiem pacientiem TIGET-WAS un OTL-103-4 pētījumā un EAP.

Rezultāti

Primārie mērķa kritēriji

Integrētās analīzes primārie mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze un smagu infekciju biežums, kā arī vidēji smagu un smagu asiņošanas gadījumu biežums.

Kopējā dzīvildze: Kopumā novērošanas ilgums visiem 26 izdzīvojušajiem dalībniekiem ir no 2,31 līdz 13,26 gadiem. Kopējais izdzīvošanas rādītājs 96 % (95 % CI: 82–99 %) tika novērots pēc ārstēšanas ar Waskyra. Viens pieaugušais dalībnieks, kuru ārstēja EAP, mira ar Waskyra nesaistīta nopietna nevēlama notikuma rezultātā.

Smagas infekcijas: Smagu infekciju gada rādītājs samazinājās no 2,00 gadījumiem uz vienu novērošanas cilvēkgadu (PYO) 12 mēnešos pirms Waskyra infūzijas līdz 0,12 uz 2- 3 gadus pēc Waskyra infūzijas.

Vidēji smagas un smagas asiņošanas epizodes: Vidēji smagas un smagas asiņošanas epizožu kombinētais gada rādītājs samazinājās no 2,00 gadījumiem uz vienu novērošanas cilvēkgadu (PYO) 12 mēnešos pirms gēnu terapijas līdz 0,16 notikumiem uz vienu PYO 2–3 gados pēc Waskyra infūzijas.

3. tabula. Integrētā analīze: Smagu infekciju gada rādītājs un vidēji smagu/smagu asiņošanas gadījumu rādītājs

Smagas infekcijas	Pirmsārstēšana (N=27)	6–18 mēneši (N=26)	1–2 gadi (N=26)	2–3 gadi (N=26)
Novērošanas periods cilvēkgados	26,99	26,08	25,98	24,97
Dalībnieku skaits (%) ar smagu infekciju	19 (70,4)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)
Smagu infekciju skaits (biežums)	54 (2,001)	4 (0,154)	4 (0,154)	3 (0,120)
Rādītāja ticamības intervāls 95 %	1,5033 -2,6110	0,0418-0,3931	0,0419-0,3942	0,0248-0,3511

Vidēji smagas un smagas asiņošanas epizodes	Pirmsārstēšana (N=27)	0–12 mēneši (N=27)	1–2 gadi (N=26)	2–3 gadi (N=26)
Novērošanas periods cilvēkgados	26,99	26,35	25,98	24,97
Dalībnieku skaits (%) ar asiņošanas epizodi	19 (70,4)	10 (37,0)	3 (11,5)	2 (7,7)
Asiņošanas epizožu skaits (biežums)	54 (2,001)	21 (0,797)	4 (0,154)	4 (0,160)
Rādītāja 95 % ticamības intervāls	1,5033-2,6110	0,4933-1,2182	0,0419-0,3942	0,0436-0,4102

Sekundārie mērķa kritēriji

No viena mēneša pēc Waskyra vienreizējas ievadīšanas un visā pēc ārstēšanas novērošanas periodā visiem novērtētajiem dalībniekiem (n=26) tika novērota noturīga un stabila gēnu koriģētu šūnu transplantāta iedzīvošanās, un novērošanas periods bija no 2 līdz 9 gadiem pēc gēnu terapijas (GT). Visi dalībnieki uzrādīja ievērojamu WASP ekspresijas pieaugumu trombocītos un limfocītos, trombocītu skaita pieaugumu, kā arī uzlabotu T šūnu funkcionalitāti.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Waskyra ir gēnu terapijas zāles, kas sastāv no *ex vivo* ģenētiski modificētām autologām šūnām. Waskyra rakstura dēļ tradicionālie farmakokinētikas, uzsūkšanās, izkliedes, metabolisma un eliminācijas pētījumi nav piemērojami.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Waskyra rakstura dēļ standarta toksikoloģiskais novērtējums nav piemērojams, un nav veikti tradicionālie mutagenitātes, kancerogenitātes un toksiskas ietekmes uz reproduktīvo sistēmu un attīstību novērtēšanas pētījumi.

Waskyra farmakoloģija, toksikoloģija un genotoksicitāte tika vērtēta *in vitro* un *in vivo*. Ņemot vērā WAS lentivirālā vektora (LVV) uzbūvi un paļaušanos uz citu mijiedarbojošos proteīnu līdzekspresiju, WAS proteīna ekspresija nav pārmērīga pat ar lielu vektoru kopiju skaitu (VCN). Tāpēc nav novērota toksicitāte proteīnu pārmērīgas ekspresija dēļ.

Toksicitātes pētījumi tika veikti *in vivo* divos dažādos WAS ģenētiski modificētu peļu modeļos, kuriem veikta transplantācija ar Lin šūnām, kas transducētas ar LVV. Šie pētījumi pierādīja limfoīdu audu normālu iedzīvošanos, diferenciāciju un sēšanu bez negatīvām klīniskām pazīmēm, mirstības un bez patoloģiskām izmaiņām saistībā ar WAS LVV integrāciju. Nevienā no šiem modeļiem netika novērota toksicitāte vai tumoroģenēzes palielināšanās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Dimetilsulfoksīds
Nātrija hlorīds
Cilvēka albumīna šķīdums

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3 Derīguma termiņš

6 mēneši.

Pēc atkausēšanas ne ilgāk kā 2 stundas istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C). Zālēm, kuru sastāvā ir 2×10^6 šūnas/ml, maksimālais laiks istabas temperatūrā ir 45 minūtes.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Waskyra infūzijas maisiņi jāuzglabā šķidrā slāpekļa tvaika fāzē (< -130 °C), un tiem jāpaliek sasaldētiem līdz brīdim, kad pacients ir sagatavots ārstēšanai, lai nodrošinātu dzīvotspējīgu šūnu ievadīšanu pacientam.

Uzglabāt infūzijas maisu(-s) metāla kasetnē(-s). Neatvērt iepakojuma maisiņu pirms atkausēšanas. Pēc atkausēšanas nesasaldēt atkārtoti.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atkausēšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

50 ml etilēna vinilacetāta (EVA) infūzijas mais(-i) ar divām pieejamām adatas pieslēgvietām, iepakots(-i) EVA iepakojuma maisiņā un ievietots(-i) metāla kasetnē.

Waskyra no ražotnes uz ārstniecības iestādes glabāšanas telpu nogādā kriokonteinerā, kurā var ietilpt vairākas metāla kasetnes, kas paredzētas vienam pacientam.

Katra metāla kasetne satur vienu infūzijas maisu ar Waskyra.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Waskyra iestādē jāpārvieta slēgtos, izturīgos un hermētiskos konteineros.

- Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka asins šūnas. Veselības aprūpes speciālistiem, kuri rīkojas ar Waskyra, jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi (jālieto cimdi, aizsargapģērbs un aizsargbrilles), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnesšanas.

- Waskyra vienmēr jāglabā <-130 °C temperatūrā līdz brīdim, kad maisa saturu atkausē infūzijai.

Ievadāmās devas noteikšana

- Rūpīgi jāizvērtē infūzijas tilpums attiecībā pret pacienta vecumu un ķermeņa masu. Ja ar infūziju jāievada tāda Waskyra deva, kas atbilst vairāk nekā vienam maisam, pirms infūzijas jāpārliedz, ka ar infūziju ievadāmais zāļu tilpums atbilst ieteiktajai DMSO robežvērtībai, proti, kopējais ievadītais DMSO tilpums nedrīkst pārsniegt <1 % no aprēķinātā pacienta plazmas tilpuma. Tāpēc maksimālais ievadāmais Waskyra tilpums nedrīkst pārsniegt <20 % no aprēķinātā pacienta plazmas tilpuma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sagatavošanās infūzijai

- Pacientam var būt vairāki infūzijas maisi. Katrs infūzijas maiss tiek piegādāts iepakojuma maisiņā, kas ievietots metāla kasetnē.
- Iepakojuma maisiņā iesaiņotais(-ie) infūzijas maiss(-i) jāglabā metāla kasetnē(-s) šķidrā slāpekļa tvaika fāzē <-130 °C temperatūrā, līdz zāles ir gatavas atkausēšanai un ievadīšanai ar infūziju.
- Uzskaitiet visus infūzijas maisus un pārliedzieties, ka uz katra infūzijas maisa norādītais derīguma termiņš nav beidzies.

Pārbaude pirms atkausēšanas

- Neizņemiet metāla kasetni no kriogēnās glabātuves vai neatkausējiet Waskyra, kamēr pacients nav gatavs infūzijai. Waskyra infūzijas maisa(-u) atkausēšanas un infūzijas laiks ir jāsaprot. Iepriekš pārliedzieties par infūzijas laiku un pielāgojiet atkausēšanas sākuma laiku tā, lai terapija būtu pieejama infūzijai, kad pacients ir tai gatavs.
- Pirms atkausēšanas atveriet metāla kasetni un pārbaudiet, vai iepakojuma maisiņš un infūzijas maiss nav bojāti. Ja infūzijas maiss ir bojāts, ievērojiet vietējos norādījumus par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiāliem un nekavējoties sazinieties ar tirdzniecības atļaujas īpašnieku.
- Pirms Waskyra atkausēšanas jāpārliedz, vai pacienta identitāte atbilst unikālajai pacienta informācijai, kas norādīta iepakojuma marķējumā un Zāļu sērijas informācijas (LIS) lapā. Waskyra ir paredzēta tikai autologai lietošanai. Neveiciet Waskyra atkausēšanu vai infūziju, ja pacienta informācija infūzijas maisa marķējumā neatbilst paredzētajam pacientam. Kopējais izmantojamo infūzijas maisu skaits arī ir jāapstiprina ar pacientam specifisku informāciju, kas norādīta Zāļu sērijas informācijas lapā (LIS).

Atkausēšana

- Uzmanīgi izņemiet infūzijas maisu no metāla kasetnes un, atstājot noslēgtā iepakojuma maisiņā, atkausējiet infūzijas maisu 37 °C temperatūrā kontrolētā atkausēšanas ierīcē, līdz infūzijas maisā vairs nav redzams ledus.
- Kad atkausēšana pabeigta, maiss nekavējoties jāizņem no atkausēšanas ierīces. Lai saglabātu zāļu dzīvotspēju, ieteicams Waskyra ievadīt nekavējoties. Ievadīšana jāpabeidz 2 stundu laikā pēc atkausēšanas.
- Iepakojuma maisiņš saudzīgi jāatver, lai izņemtu infūzijas maisu, un tas līdz infūzijai jātur istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C). Viegli groziet infūzijas maisu, lai atkārtoti suspendētu šūnas. Jāapskata, vai infūzijas maisa saturā nav palikuši redzami šūnu kunkuļi. Nelieliem šūnu materiāla kunkuļiem vajadzētu izšķīst pēc saudzīgas manuālas sajaukšanas. Nekratiet maisu.
- Infūzijas maisu pirms infūzijas nedrīkst mazgāt, centrifugēt, ņemt no tā paraugus un/vai suspendēt jaunā barotnē.
- Waskyra nedrīkst apstarot, jo apstarošana var deaktivizēt zāles.
- Ja pacienta ārstēšanas devai ir nodrošināti vairāki infūzijas maisi, ievadiet katra infūzijas maisa saturu pilnībā, pirms sākat nākamā maisa atkausēšanu un infūziju.

Ievadīšana

- Waskyra jāievada intravenozas infūzijas veidā caur centrālo vēnas katetru, ievērojot ievadīšanas vietas standarta procedūras attiecībā uz šūnu terapijas līdzekļiem.
- Ieteicamais ievadīšanas komplekts sastāv no asins transfūzijas komplekta, kas aprīkots ar 200 µm filtru.
- Lai saglabātu maksimālu zāļu dzīvotspēju, katra maisa saturs infūzijas veidā ar gravitācijas palīdzību jāievada 2 stundu laikā pēc atkausēšanas, ieskaitot jebkādos pārtraukumus infūzijas procesā.
- Maksimālais infūzijas ātrums ir 5 ml/kg/h, un katra maisa saturs ar infūziju jāievada aptuveni 30 minūšu laikā.
- Ja nepieciešams vairāk nekā viens Waskyra maiss, vienā reizē atkausē tikai vienu zāļu maisu.
- Pacienti, kuri iepriekš nav saņēmuši DMSO, ir rūpīgi jānovēro. Laikā līdz 3 stundām pēc infūzijas jāpārbauda organisma stāvokļa galvenie rādītāji (asinsspiediens, sirdsdarbības ātrums un skābekļa piesātinājums), kā arī jāuzrauga jebkādu simptomu rašanās.
- Infūzijas beigās izskalojiet visu infūzijas maisā palikušo Waskyra daudzumu un pievienoto ievadīšanas sistēmu ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadīts pēc iespējas vairāk šūnu. Rūpīgi jāizvērtē infūzijas tilpums attiecībā pret pacienta vecumu un ķermeņa masu.

Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanā

- Neizlietotās zāles un visi materiāli, kas bijuši saskarē ar Waskyra (cietie un šķidrie atkritumi), jāapstrādā un jāiznīcina kā potenciāli infekciozi atkritumi, ievērojot vietējās vadlīnijas rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

Nejauša pakļaušana iedarbībai

- Nejaušas iedarbības gadījumā jāievēro vietējie norādījumi par rīcību ar cilvēka izcelsmes materiāliem. Darba virsmas un materiāli, kas potenciāli bijuši saskarē ar Waskyra, jānotīra ar piemērotu dezinfekcijas līdzekli.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Roma
Itālija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1996/001

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS,
KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojami drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos tālākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Waskyra laišanas katras dalībvalsts tirgū reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar valsts kompetento iestādi ir jāvienojas par izglītojošo materiālu saturu un formātu vecākiem/aprūpētājiem un veselības aprūpes speciālistiem, ierobežotu recepšu informāciju un kontrolētas piekļuves/produkta piekrišanas veidlapu, tostarp par saziņas līdzekļiem, informācijas izplatīšanas veidiem un jebkuriem citiem programmas aspektiem.

Veselības aprūpes speciālistiem paredzētajos izglītojošajos/drošuma konsultāciju rīkos būtu jāuzsver būtiskie Waskyra riski veselības aprūpes speciālistiem ar norādījumiem par šo risku mazināšanu, tostarp iespējamo leikozes/limfomas vai cietu orgānu ļaundabīgu slimību risku un nepieciešamību uzraudzīt ārstētos pacientus attiecībā uz onkogēnās transformācijas, leikozes vai limfomas vai cietu orgānu ļaundabīgu slimību pazīmēm un simptomiem un potenciālajiem neseismīgas transplantēto šūnu iedzīvošanās riskiem, kā arī jāinformē viņi par uzraudzības un ilgtermiņa novērošanas nozīmību.

Attiecībā uz vecākiem/aprūpētājiem izglītojošajā materiālā ir norādīts, kādus pasākumus veikt, kad un kā sazināties ar ārstu speciālistu, ja novērotas blakusparādības, jebkādi simptomi vai bažas, un kā ziņot par zāļu nevēlamām blakusparādībām, un kāda ir regulāras un ilgtermiņa uzraudzības nozīme.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kur Waskyra tiek laistas tirgū, būtu sistēma, kas paredzēta šo zāļu izplatīšanas kontrolei papildus kontroles līmenim, ko nodrošina parastie riska samazināšanas pasākumi.

Pirms zāles tiek izrakstītas, izgatavotas, izsniegtas un lietotas, jāizpilda šeit norādītās prasības.

- Waskyra būs pieejamas tikai ar RAĪ kvalificētu ārstniecības iestāžu starpniecību, lai nodrošinātu pacienta šūnu un izgatavoto zāļu izsekojamību starp ārstējošo slimnīcu un zāļu izgatavošanas vietu.
- Waskyra ievada specializētā transplantācijas centrā un ārsti ar iepriekšēju pieredzi Viskota-Oldriča sindroma pacientu ārstēšanā un pārvaldībā, kā arī autologu CD34+ ex vivo gēnu terapijas zāļu lietošanā.
- Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāsaņem aizpildīta zāļu piekrišanas veidlapa.
- Ārstniecības iestāžu atlase tiks veikta, atbilstoši sadarbojoties ar valsts veselības aprūpes iestādēm.
- Ārstniecības iestāžu kvalifikācijas procesā veselības aprūpes speciālisti saņems apmācību par ārstiem paredzētajiem izglītojošajiem/drošuma padomu rīkiem.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Intervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): Lai sīkāk raksturotu Waskyra ilgtermiņa drošumu un efektivitāti pacientiem no sešu mēnešu vecuma ar Viskota-Oldriča sindromu (WAS), kuriem ir WAS gēna mutācija un kuriem ir piemērota asinsrades cilmes šūnu transplantācija, un nav pieejams piemērots cilvēku leikocītu antigēnam atbilstošs hematopoētisko cilmes šūnu donors, reģistrācijas apliecības īpašnieks veic intervences pēcreģistrācijas pētījumu un iesniedz tā rezultātus saskaņā ar apstiprinātu protokolu.	Galīgais klīniskā pētījuma ziņojums: 2046. gada 31. decembris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

METĀLA KASETNE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Waskyra 2-10 × 10⁶ šūnas/ml dispersija infūzijām
etuvetidigene autotemcel (CD34⁺ šūnas)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas.

Katrs konkrētā pacienta infūzijas maiss satur etuvetidigēna autotemcelu no sērijas atkarīgā autologas, ar CD34⁺ šūnām bagātinātas frakcijas koncentrācijā, kas satur hematopoētiskās cilmes šūnas un priekšteču šūnas (HCPŠ), *ex vivo* transducētas ar lentivīrusa vektoru, kas kodē cilvēka Viskota-Oldriča (*Wiskott-Aldrich*) sindroma (WAS) gēnu.

Katrs 10–20 ml infūzijas maiss satur 2-10 × 10⁶ šūnas/ml

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī dimetilsulfoksīdu, cilvēka albumīna šķīdumu un nātrija hlorīdu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām

Viens infūzijas maiss, 10–20 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai autologai lietošanai.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

Uzglabāšanas laiks pēc atkausēšanas: 2 stundas istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C)

9. 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un pārvadāt sasaldētu (<-130 °C temperatūrā). Uzglabāt infūzijas maisu metāla kasetnē, līdz zāles ir gatavas atkausēšanai un ievadīšanai. Neatvērt iepakojuma maisiņu, kamēr zāles nav atkausētas. Pēc atkausēšanas atkārtoti nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Roma
Itālija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1996/001

13. SĒRIJAS NUMURS, ZIEDOJUMA UN ZĀĻU KODS

DIN:
COI ID:
SEC:
Sērija:
Maisa ID:

Infūzijas maisu skaitu un CD34⁺ šūnu skaitu vienā maisā šim pacientam skatīt zāļu sērijas informācijas lapā.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

IEPAKOJUMA MAISIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Waskyra 2-10 × 10⁶ šūnas/ml dispersija infūzijām
etuvetidigene autotemcel (CD34⁺ šūnas)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas.

Katrs konkrētā pacienta infūzijas maiss satur etuvetidigēna autotemcelu no sērijas atkarīgā ģenētiski modificētas autologas, ar CD34⁺ šūnām bagātinātas frakcijas koncentrācijā, kas satur hematopoētiskās cilmes šūnas un priekšteču šūnas (HCPŠ), *ex vivo* transducētas ar lentivīrusa vektoru, kas kodē cilvēka Viskota-Oldriča sindroma (WAS) gēnu.

Katrs 10–20 ml infūzijas maiss satur 2-10 × 10⁶ šūnas/ml

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī dimetilsulfoksīdu, cilvēka albumīna šķīdumu un nātrija hlorīdu.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām

Viens infūzijas maiss, 10–20 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai autologai lietošanai.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

Uzglabāšanas laiks pēc atkausēšanas: 2 stundas istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C)

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un pārvadāt sasaldētu (<-130 °C temperatūrā). Uzglabāt infūzijas maisu metāla kasetnē, līdz zāles ir gatavas atkausēšanai un ievadīšanai. Neatvērt iepakojuma maisiņu, kamēr zāles nav atkausētas. Pēc atkausēšanas atkārtoti nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Roma
Itālija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1996/001

13. SĒRIJAS NUMURS, ZIEDOJUMA UN ZĀĻU KODS

DIN:
COI ID:
SEC:
Sērija:
Maisa ID:

Infūzijas maisu skaitu un CD34⁺ šūnu skaitu vienā maisā šim pacientam skatīt zāļu sērijas informācijas lapā.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA NORĀDĀMĀ MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA
INFŪZIJAS MAISS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Waskyra 2-10 × 10⁶ šūnas/ml dispersija infūzijām
etuvetidigene autotemcel (CD34⁺ šūnas)
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

Uzglabāšanas laiks pēc atkausēšanas: 2 stundas istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C)

4. SĒRIJAS NUMURS, ZIEDOJUMA UN ZĀĻU KODS

Sērija:
DIN:
SEC:
Maisa ID:
COI ID:

Infūzijas maisu skaitu un CD34⁺ šūnu skaitu vienā maisā šim pacientam skatīt Zāļu sērijas informācijas lapā.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10–20 ml šūnu dispersijas maisā.

6. CITA

Tikai autologai lietošanai.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA ZĀĻU SĒRIJAS INFORMĀCIJAS LAPĀ, KAS IEKĻAUTA KATRĀ SŪTĪJUMĀ VIENAM PACIENTAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Waskyra 2-10 × 10⁶ šūnas/ml dispersija infūzijām
etuvetidigene autotemcel (CD34⁺ šūnas)

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Autologa ar CD34⁺ šūnām bagātināta frakcija, kas satur hematopoētiskās cilmes šūnas un priekšteču šūnas (HCPŠ), *ex vivo* transducētas ar lentivīrusa vektoru, kas kodē cilvēka Viskota-Oldriča sindroma (WAS) gēnu.

3. ZĀĻU SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS UN DEVA

INFORMĀCIJA PAR PIEGĀDĀTO(-AJĀM) SĒRIJU(-ĀM)

Sūtījumā ir iekļauta(-s) šāda(-s) sērija(-s).

Sērijas numurs	Maisa ID	Dispersijas infūzijām tilpums (ml)	Stiprums (x10 ⁶ šūnas/ml)	Kopējais CD34 ⁺ šūnu skaits (x10 ⁶)	Derīguma termiņš (DD-MMM-GGGG)

Kopējais maisu skaits:

Kopējais CD34⁺ šūnu skaits (x10⁶):

Piegādātā deva (aprēķināta atbilstoši pacienta ķermeņa masai šūnu ieguves laikā):

× 10⁶ CD34⁺ šūnas/kg

Minimālā ieteicamā ievadāmā Waskyra ir 7 × 10⁶ CD34⁺ šūnas/kg. Klīniskajos izmēģinājumos ir lietotas devas līdz 31 × 10⁶ CD34⁺ šūnām/kg.

Infūzijas devu nosaka ārstējošais ārsts, pamatojoties uz kopējo nodrošināto CD34⁺ šūnu skaitu, pacienta ķermeņa masa ārstēšanas laikā un to, ka katra izmantotā maisa saturs ir jāievada pilnībā.

Ja vajadzīgs vairāk nekā viens Waskyra mais, pirms infūzijas jāpārlicinās, ka ar infūziju ievadāmais zāļu tilpums atbilst ieteicamajai **DMSO robežvērtībai**, t.i., kopējais ievadītais DMSO daudzums nedrīkst pārsniegt <1 % no aprēķinātā pacienta plazmas tilpuma.

Tāpēc maksimālais ievadāmais Waskyra tilpums nedrīkst pārsniegt <20 % no aprēķinātā pacienta plazmas tilpuma.

4. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

5. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Saglabājiet šo dokumentu un nodrošiniet tā pieejamību, gatavojoties Waskyra ievadīšanai.

Tikai autologai lietošanai.

6. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

NORĀDĪJUMI PAR UZGLABĀŠANU UN LIETOŠANU

Uzglabāt un pārvadāt sasaldētu (<-130 °C temperatūrā). Uzglabāt infūzijas maisu metāla kasetnē, līdz zāles ir gatavas atkausēšanai un ievadīšanai. Neatvērt iepakojuma maisiņu, kamēr zāles nav atkausētas. Pēc atkausēšanas atkārtoti nesasaldēt.

Uzglabāšanas laiks: 6 mēneši <-130 °C temperatūrā. Uzglabāšanas laiks pēc atkausēšanas: 2 stundas istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C)

7. DERĪGUMA TERMIŅŠ UN CITA UZ PARTIJU ATTIECINĀMA INFORMĀCIJA

Informācija ir norādīta tabulā, kas redzama iepriekš 3. apakšpunktā.

8. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

9. SĒRIJAS NUMURS, NODOŠANAS UN ZĀĻU KODI

COI ID:

Ķermeņa masa pirmajā šūnu savākšanas reizē (kg):

DIN:

SEC:

10. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Roma
Itālija

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/25/1996/001

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas pamācība: informācija pacientam vai aprūpētājam

Waskyra 2-10 × 10⁶ šūnas/ml dispersija infūzijām

etuvetidigene autotemcel

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. To, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms Jūs (vai Jūsu bērns) saņem šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. apakšpunktu.
- Jūsu ārsts vai medmāsa Jums izsniegs Pacienta kartīti, kurā ietverta svarīga drošuma informācija par Jūsu ārstēšanu ar Waskyra. Rūpīgi izlasiet to un ievērojiet tajā sniegtos norādījumus.
- Vienmēr nēsājiet līdzi Pacienta kartīti un parādiet ārstam vai medmāsi, tiekoties ar viņiem vai tiekot uzņemtam slimnīcā.
- Informācija šajā lietošanas instrukcijā ir domāta Jums vai Jūsu bērnam, bet lietošanas instrukcijā tas vienkārši tiks apzīmēts ar "Jūs".

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Waskyra un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Waskyra lietošanas
3. Kā Waskyra izgatavo un ievada
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Waskyra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Waskyra un kādam nolūkam tās lieto

Waskyra ir gēnu terapijas zāles, kas satur aktīvo vielu etuvetidigēna autotemcelu. Gēnu terapijas zāles darbojas, ievadot gēnu organismā nolūkā koriģēt ģenētisku defektu. Šīs zāles ir īpaši izgatavotas Jums no Jūsu pašu asinis veidojošajām šūnām.

Waskyra lieto, lai ārstētu nopietnu slimību, ko dēvē par Viskota-Oldriča sindromu (WAS), cilvēkiem no sešu mēnešu vecuma, kuriem ir WAS gēna mutācija un kuriem ir piemērota asinsrades cilmes šūnu (HSC) transplantācija, un kuriem nav piemērota ģimenes locekļa, kas varētu nodot asinsrades cilmes šūnas transplantācijai. Asinsrades cilmes šūnas ir nenobriedušas šūnas, kas var attīstīties par jebkura veida asins šūnām, tostarp baltajām asins šūnām, sarkanajām asins šūnām un trombocītiem (šūnām, kas palīdz asinīm sarecēt).

Cilvēkiem ar WAS ir mutācija (izmaiņas) gēnā, kas dod norādījumus WAS olbaltumvielas ražošanai. WAS olbaltumviela palīdz baltajām asins šūnām pārvietoties un pienācīgi darboties cīņā pret infekcijām un palīdz pareizi veidot trombocītus asiņošanas apturēšanai. Mutācija gēnā izraisa bojātu vai iztrūkstosu WAS olbaltumvielu. Tas var izraisīt dzīvībai bīstamas komplikācijas, piemēram, asiņošanas epizodes un infekcijas.

Waskyra izgatavo, izmantojot Jūsu asinsrades cilmes šūnas, kuras laboratorijā modificē, izmantojot vīrusu. Šis vīruss ir modificēts, lai tas nevarētu izplatīties organismā, bet varētu nogādāt pareizu WAS gēna kopiju asinsrades cilmes šūnās. Modificētās asinsrades cilmes šūnas tiek ievadītas atpakaļ pacientam infūzijas veidā (pilienu veidā), un tās var veidot asins šūnas, kas spēj radīt WAS proteīnu, kas, paredzams, uzlabos stāvokli.

Ja Jums ir kādi jautājumi par kā Waskyra darbojas vai kāpēc šīs zāles ir izrakstītas, konsultējieties ar savu ārstu.

2. Kas Jums jāzina pirms Waskyra lietošanas

Nelietojiet Waskyra šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret kādu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu; Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, konsultējieties ar ārstu;
- ja Jums iepriekš ir tikusi veikta gēnu terapija no asins cilmes šūnām vai alogēna HSC transplantācija ar pierādījumiem par donora izcelsmes atlikušajām šūnām.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Waskyra lietošanas

Ārsts:

- pārbaudīs Jūsu plaušas, sirdi, nieres, aknas, galvas smadzenes, ādu, vairogdziedzeri, kā arī vitāli svarīgos parametrus, piemēram, asinsspiedienu. Pirms ārstēšanas ir jāveic vispārējs medicīniskais novērtējums;
- skatīsies, vai nav infekcijas pazīmes. Jebkura infekcija ir jāizārstē, pirms tiek ievadītas Waskyra zāles;
- pārbaudīs, vai nav B hepatīta, C hepatīta, cilvēka T-šūnu limfotropā vīrusa (HTLV), HIV vai mikoplazmas infekcijas. Ja Jums ir aktīva infekcija ar kādu no šiem ierosinātajiem, ārstēšanu ar Waskyra var atlikt vai liegt;
- pārbaudīs Jūsu kaulu smadzenes, lai pārliecinātos, ka Jums nav leikozes vai mielodisplāzijas pazīmju (slimības, kuras gadījumā kaulu smadzenes neražo pietiekami daudz veselīgu asins šūnu vai trombocītu). Ja Jums tiks konstatēts pazīmes, kas liecina par šiem stāvokļiem, ārstēšana ar Waskyra var tikt liegta.

Pirms ārstēšanas ar Waskyra

- Pirms zāļu ievadīšanas Waskyra tiek pārbaudīta, lai pārliecinātos par infekciozu mikrobu neesamību, jo pastāv teorētisks infekcijas risks. Visā infūzijas laikā ārsti un medmāsas kontrolēs, vai nerodas infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, drebuļi, svīšana, nogurums, iekaisis kakls u.c., un vajadzības gadījumā sniegs ārstēšanu. Ja Jums rodas šādas pazīmes vai simptomi, konsultējieties ar ārstu.

Kādos gadījumos ievada Waskyra

- Informācija par tādām no šūnām izgatavotām zālēm kā Waskyra slimnīcai ir jāuzglabā 30 gadus. Uzglabātā informācija ietvers Jūsu vārdu, uzvārdu un ievadīto zāļu Waskyra sērijas numuru.

Pēc ārstēšanas ar Waskyra

- Pēc Waskyra saņemšanas Jūs regulāri uzraudzīs, veicot asins analīzes. Tās ietvers par *imūnglobulīniem* sauktu antivielu noteikšanu asinīs. Ja imūnglobulīna līmenis ir zems, var būt nepieciešama imūnglobulīna aizstājterapija. Ja nepieciešamas, ārsts to pārrunās ar Jums.
- Lai novērstu un kontrolētu infekcijas, īpaši neitropēnijas periodā pēc sagatavošanas terapijas, Jums var tikt doti pretinfekciju līdzekļi (antibakteriāli, pretsēnīšu, pretvīrusu līdzekļi).

Hospitalizācijas laikā jāizmanto infekciju kontroles pasākumi un izolācijas procedūras saskaņā ar vietējiem standartiem.

- Citomegalovīrusa, Epšteina-Barra vīrusa, herpes simplex vīrusa un adenovīrusa slodzi nosaka reizi nedēļā perifērajās asinīs līdz +90. dienai. Ja testēšanas intervāls atkārtoti ir negatīvs, to var pagarināt pēc +90. dienas. Ja Jums ir pozitīvs citomegalovīrusa tests, lieto profilaktisku terapiju ar ganciklovīru, valganciklovīru vai foscarnetu saskaņā ar vietējiem standartiem.
- Pēc sagatavošanas terapijas un Waskyra infūzijas Jums vairākas nedēļas var būt būtisks asins šūnu skaita samazinājums, tostarp būtisks neitrofilo leukocītu skaita samazinājums. Tādēļ Jums bieži jāveic kontrole, pārbaudot pilnu asins ainu vismaz 6 nedēļas pēc infūzijas vai līdz asinsrades atjaunošanai, un infekcijas jāārstē saskaņā ar standarta vadlīnijām un ārsta novērtējumu. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir nogurums un vājums, infekcijas un viegli sasitumi un asiņošana. Atbilstoši medicīniskajam novērtējumam un iestādes praksei jāievada atbalstoša apstarotu eritrocītu un trombocītu transfūzija.
- Transplantāta nesekmīga iedzīvošanās ir potenciāli svarīgs risks pēc Waskyra infūzijas. Ja neitrofilo leukocītu skaits pastāvīgi samazinās, jāskatās augšanas faktora (granulocītu koloniju stimulējošais faktors) ievadīšana, lai stimulētu kaulu smadzeņu atveseļošanos, vai agrāk, balstoties uz medicīnisku novērtējumu. Ja, neraugoties uz granulocītu kolonijas stimulējošā faktora izmantošanu, joprojām ir transplantāta nesekmīga iedzīvošanās un pazemināts neitrofilo leukocītu skaits, ieteicams ievadīt netransducētas rezerves autologas cilmes šūnas.
- Pēc ārstēšanas Jūs var lūgt iesaistīties novērošanā, kas ilgs līdz 15 gadiem, lai labāk izprastu Waskyra ilgtermiņa ietekmi.
- Ja pirms un pēc Waskyra lietošanas Jums nepieciešama asins pārliešana, Jums ievadāmie asins preparāti ir jāapstaro. Tas nozīmē, ka ir jāsamazina balto asins šūnu limfocītu skaits, lai mazinātu iespējamās reakcijas uz asins pārliešanu risku. Ārsts kontrolēs, vai Jums nerodas reakcija uz asins pārliešanu.
- Jauna gēna ievietošana cilmes šūnās var veicināt asins vēža, piemēram, leikozes (balto asins šūnu vēža) un limfomas (limfocītu, balto asins šūnu, kas iesaistītas organisma aizsargsistēmā, vēža) risku. Lai gan līdz šim klīniskajos pētījumos tam nav pierādījumu, tas joprojām ir iespējams zāļu rakstura dēļ. Pēc ārstēšanas ārsts uzraudzīs, vai Jums nerodas leikozes, limfomas vai cietu orgānu ļaundabīgo audzēju pazīmi.
- Waskyra izgatavo, izmantojot vīrusa daļas, kas ir izmainītas, lai tās nevarētu izraisīt infekciju. Tas var radīt viltus pozitīvu HIV testa rezultātu. Vajadzības gadījumā var izmantot precīzākus testus, lai izslēgtu HIV infekciju.
- Waskyra aktīvā viela var īslaicīgi izdalīties caur asinīm, spermu, mātes pienu vai ķermeņa atkritumproduktiem, un šo procesu sauc par izdalīšanos. Tāpēc pēc ārstēšanas ar Waskyra Jūs nevarēsiet ziedot asinis, asins komponentus (plazmu), orgānus, audus vai šūnas.

Ja ārstēšanu ar Waskyra nevar pabeigt

Waskyra ražošana var būt nesekmīga, ja no Jūsu asinīm savāktu cilmes šūnu daudzums nav pietiekams vai ja pēc cilmes šūnu savākšanas rodas grūtības zāļu pagatavošanā. Šādā gadījumā Jums var lūgt atkārtot cilmes šūnu vākšanu, ja tas ir iespējams, vai piedāvāt citu ārstēšanu.

Pirms Waskyra saņemšanas tiks ievadītas sagatavošanas terapijas zāles, lai izvadītu šūnas no kaulu smadzenēm, nodrošinot vietu Waskyra sastāvā esošajām ģenētiski modificētajām cilmes šūnām, lai tās varētu noturēties (*iedzīvoties*) kaulu smadzenēs.

Ja pēc sagatavošanas terapijas zāļu saņemšanas Jums nevar ievadīt Waskyra vai ja modificētās cilmes šūnas nenoturas Jūsu organismā, ārsts var nolemt ar infūziju ievadīt iepriekš rezerves paraugā savāktās glābšanas šūnas (skatīt 3. punktu “*Kā ievada Waskyra*”). Glābšanas šūnām nav pievienots funkcionējošs *WAS* gēns, un tās neizstrādās WAS proteīnu. Lai saņemtu sīkāku informāciju, sazinieties ar ārstu.

Nav noteikts Waskyra lietošanas drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem, kuri jaunāki par 6 mēnešiem. Nav pieejami dati, un Waskyra nevar ievadīt pacientiem, kas jaunāki par 6 mēnešiem.

Citas zāles un Waskyra

Pastāstiet **ārstam** par visām zālēm, ko lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

- Jūs nedrīkstat lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai vismaz vienu mēnesi pirms mobilizācijas zāļu ievadīšanas vai asins paraugu ņemšanas un vismaz septiņas dienas pēc Waskyra infūzijas, jo šīs zāles var ietekmēt Waskyra ražošanu un agrīno darbību.
- Jums nedrīkst ievadīt tā sauktās **dzīvās vakcīnas** 6 nedēļas pirms sagatavojošo zāļu saņemšanas, lai sagatavotos ārstēšanai ar Waskyra, kā arī pēc ārstēšanas, kamēr atjaunojas Jūsu imūnā sistēma (organisma aizsargsistēma).

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Waskyra neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Šo ārstēšanu nedrīkst lietot grūtniecības laikā sagatavošanas terapijas zāļu iespējamās iedarbības dēļ. Waskyra ietekme uz grūtniecēm nav zināma. Konsultējieties ar ārstu par grūtniecību pēc Waskyra lietošanas.

Ja Jums ir grūtniecība vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība pēc ārstēšanas ar Waskyra, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, pirms mobilizācijas zāļu un sagatavošanas terapijas zāļu lietošanas uzsākšanas Jums tiks veikts grūtniecības tests, lai pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, vai vīrietis, kurš spēj radīt bērnu, Jums no mobilizācijas ārstēšanas sākuma un vismaz sešus mēnešus pēc Waskyra saņemšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Konsultējieties ar ārstu par piemērotākajām kontracepcijas metodēm.

Barošana ar krūti

Sagatavošanas terapijas laikā barošana ar krūti ir jāpārtrauc sagatavošanas terapijas zāļu iespējamās iedarbības dēļ. Nav zināms, vai Waskyra sastāvdaļas var nonākt mātes pienā.

Ārsts pārrunās ar Jums krūts barošanas ieguvumu Jūsu mazulim un potenciālos ārstēšanas riskus.

Vīriešu un sieviešu fertilitāte

Pēc sagatavošanas terapijas zāļu saņemšanas Jūs varat nebūt spējīga palikt stāvoklī vai kļūt par bērna tēvu. Pirms ārstēšanas Jums ir jāizrunā iespējas ar savu ārstu. Tās var ietvert reproduktīvā materiāla (piemēram, olšūnu, spermas) uzglabāšanu vēlākai izmantošanai.

Waskyra satur nātriju un dimetilsulfoksīdu (DMSO)

Šīs zāles satur 35–560 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā devā. Tas ir līdzvērtīgi 2 % līdz 28 % no ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Ieteicamā maksimālā nātrija deva 2 g dienā pieaugušajiem jāpielāgo leļup, pamatojoties uz bērnu enerģijas prasībām salīdzinājumā ar pieaugušo enerģijas vajadzībām.

Šīs zāles satur 55 mg/ml DMSO (vielu, ko izmanto sasaldētu šūnu konservācijai), kas var izraisīt pēkšņas, smagas alerģiskas reakcijas. Ārstam vai medmāsai ir rūpīgi jānovēro, vai infūzijas laikā un katru stundu 3 stundas pēc infūzijas nerodas jebkādas reakcijas.

3. Kā Waskyra izgatavo un ievada

Tā kā Waskyra izgatavo no Jūsu asinsrades cilmes šūnām, aptuveni 2 līdz 3 mēnešus pirms ārstēšanas tiks paņemtas Jūsu asinis, lai izgatavotu zāles. Cilmes šūnas var savākt no Jūsu asinīm, kas iegūtas no vēnas. Lai saņemtu sīkāku informāciju, vaicāļiet ārstam.

Ja cilmes šūnas iegūst no asinīm:

- Pirms Waskyra lietošanas Jums tiks dotas divu veidu zāles:
 - **mobilizācijas zāles**, lai cilmes šūnas no kaulu smadzenēm izvadītu asinsritē;
 - **sagatavošanas terapijas zāles**, lai radītu vietu kaulu smadzenēs ļaunajām cilmes šūnām, kuras tiks ievadītas.

Plašāku informāciju skatiet šo zāļu lietošanas instrukcijās.

(Plašāku informāciju par šīm zālēm, tostarp par iespējamām blakusparādībām skatīt 3. punktā “*Kā Waskyra tika izgatavotas un ievadītas*” un 4. punktā “*Iespējamās blakusparādības*”).

- Cilmes šūnas tiks savāktas, izmantojot īslaicīgi ievietotu centrālo vēnas katetru. Centrālais vēnu katetrs ir tieva, lokana caurulīte, ko ārsts ievieto lielā vēnā, lai piekļūtu Jūsu asinsritei. Pirms sagatavojošās terapijas uzsākšanas tiks ievietots vēl viens katetrs, kas ļaus veikt Waskyra un citu zāļu infūziju, kā arī savākt asinis testēšanai. Ja ir ievietots katetrs, var rasties blakusparādības, piemēram, infekcijas un asiņošana, lai gan ne visiem pacientiem. Ārsts un medmāsa uzraudzīs vai nerodas komplikāciju rašanos.
- Vispirms Jums tiks ievadītas tā sauktās “mobilizācijas” zāles, lai cilmes šūnas no kaulu smadzenēm izvadītu asinsritē (skatīt 2. punktu “*Brīdinājumi un piesardzība lietošanā*”).
- Pēc tam asins cilmes šūnas var savākt ar aparātu, kas nošķir asins komponentus (ar *aferēzes iekārtu*). Lai savāktu Waskyra izgatavošanai pietiekamu asins cilmes šūnu daudzumu, var paiet vairāk nekā viena diena.

No asinīm savāktās cilmes šūnas sadalīs šādās daļās:

- rezerves **paraugs**, kuru sasaldēs un uzglabās, lai ievadītu kā aizvietojošās cilmes šūnas, ja Waskyra nevarēs lietot vai šīs zāles neiedarbosies (skatīt 2. punkta “*Ja ārstēšanu ar Waskyra nevar pabeigt*”);
- **ārstēšanas paraugs**, kuru nodos ražotājam, lai no tā izgatavotu Waskyra, parauga cilmes šūnās ievietojot funkcionējošu WAS ģēna kopiju.

Kā Jūs saņemsiet Waskyra

- Waskyra ievadīs kvalificētā ārstniecības iestādē, un to darīs šāda veida zāļu lietošanā apmācīti ārsti.
- Waskyra ievada pilienu veidā (ar infūziju) vēnā (intravenozi), izmantojot centrālo vēnas katetru. Iespējams, tiks ievadīts vairāk nekā viens zāļu maiss.
- Ārsti pārliecināsies, vai identifikācijas informācija uz visiem Waskyra infūzijas maisiem norāda, ka zāles ir izgatavots no Jūsu parauga.
- Waskyra ir vienreizēja terapija. Šīs zāles neievadīs atkārtoti.

Kad	Kas notiek	Kāpēc
Aptuveni 2 mēnešus pirms Waskyra infūzijas	Mobilizācijas zāles ievada ar zemādas injekciju 4–6 dienas.	Asins cilmes šūnu pārvieto no kaulu smadzenēm uz asinsriti
Aptuveni 2 mēnešus pirms Waskyra infūzijas	Mobilizētās asinis tiek savāktas 2 līdz 3 dienu laikā	Lai iegūtu asins cilmes šūnas Waskyra izgatavošanai. Daļa no savāktajām cilmes šūnām tiks turēta atsevišķi, lai vajadzības gadījumā kalpotu par glābšanas šūnām.
Aptuveni 3 nedēļas pirms Waskyra infūzijas	Zāles, ko sauc par rituksimabu, tiek vienu reizi ievadītas vēnā caur katetru.	Lai samazinātu to balto asins šūnu skaitu, no kurām veidojas antivielas, kas vēršas pret Jūsu organismu, un palīdzētu ģenētiski koriģētām šūnām iedzīvoties pēc Waskyra infūzijas
5 dienas pirms Waskyra infūzijas	Slimnīcā 2–3 dienas vēnā caur katetru ievada divas sagatavošanas terapijas zāles (busulfānu un fludarabīnu).	Lai sagatavotu kaulu smadzenes terapijai. Šīs zāles iznīcina šūnas kaulu smadzenēs, lai Waskyra varētu tās aizstāt ar ģenētiski koriģētām šūnām
15–30 minūtes pirms Waskyra infūzijas	Bērnam var iedot zāles, ko sauc par antihistamīna līdzekli	Lai izvairītos no alerģiskas reakcijas uz infūziju
Waskyra infūzijas sākums	Waskyra ievada vēnā pilienu veidā (infūzijas veidā). Tas notiks slimnīcā un ilgs aptuveni 30 minūtes katram infūzijas maisam. Maisu skaits katram pacientam atšķirsies.	Lai asinsritē ievadītu cilmes šūnas, kas satur pareizu WAS gēnu un kas tās nogādās Jūsu kaulu smadzenēs;
Pēc Waskyra infūzijas	Jūs paliksiet slimnīcā aptuveni 4–8 nedēļas.	Lai atveseļotos. Jūs novēros, lai pārbaudītu ārstēšanas efektivitāti un novērstu jebkādas blakusparādības, līdz ārsts ir pārliecinājies, ka Jūs varat droši atstāt slimnīcu

4. Iespējamās blakusparādības

Ar Waskyra veiktajos klīniskajos pētījumos ar pašām zālēm nav saistītas nekādas blakusparādības. Tomēr zāļu saņemšanai nepieciešamās procedūras un zāles apvienojumā ar Jūsu slimības statusu var izraisīt blakusparādības, lai gan ne visiem pacientiem.

Nopietnas blakusparādības – nekavējoties lūdziet medicīnisko palīdzību

Ja novērojat kādu no turpmāk minētajām situācijām (tās var būt nopietnas), nekavējoties lūdziet neatliekamu medicīnisko palīdzību:

Vairāku šādu simptomu kombinācija: drudzis ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), drebuļi, klepus, elpas trūkums, paātrināta sirdsdarbība, apjukums, ļoti slikta pašsajūta. Tas var norādīt uz nopietnu infekciju (tostarp aspergilozi), sepsi (tostarp Pseudomonas sepsi) vai aspirācijas pneimoniju — nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības.

Neparasti zilumi vai asiņošana, bālums, ārkārtīgs nogurums, apjukums, samazināta urinācija vai kāju/potīšu pietūkums var liecināt par asins recekļiem mazajos asinsvados, tā saukto “trombotisko mikroangiopātiju” — lūdziet neatliekamu medicīnisko palīdzību.

Sāpes vēderā, pietūkums, pēkšņs ķermeņa masas pieaugums, ādas vai acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte) un tumšs urīns liecina par smagu aknu slimību (venookluzīvu aknu slimību), kas var rasties pēc sagatavošanas terapijas zāļu saņemšanas — nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Kuņģa un zarnu trakta augšējās daļas asiņošana: vemšana ar asins piejaukumu vai materiālu, kas izskatās kā kafijas biezumi; melni, darvai līdzīgi izkārnījumi; samaņas zudums vai reibonis — nekavējoties lūdziet medicīnisko palīdzību.

Smagas paaugstinātas jutības (alerģiskas) reakcijas, kas var ietvert šoku: izsitumi vai nātrene, nieze, pietūkums, lūpu, sejas, mēles vai rīkles pietūkums, sēkšana vai apgrūtināta elpošana, reibonis vai ģībonis — nekavējoties vērsieties pēc neatliekamas medicīniskās palīdzības.

Reakcija uz asins pārliešanu (transfūzijas laikā vai pēc tās): drudzis vai drebuļi, elpas trūkums, sāpes krūtīs/mugurā, tumšs urīns — nekavējoties lūdziet medicīnisko palīdzību.

Citas blakusparādības (uzskaitītas pēc parādīšanās biežuma, sākot ar visbiežāk sastopamajām)

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

Stomatīts (sāpīgums vai čūlas mutē)

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Gripa

Urīnceļu infekcijas

Neitropēnija (zems balto asins šūnu skaits);

Anēmija (zems sarkano asins šūnu skaits)

Sāpes vēderā

Caureja, hemorāģiska (asiņaina caureja)

Vemšana

Nātrene

Šoks

Lūpu pietūkums

Aftoza čūla (čūlas mutes dobumā)

Eritēma (ādas apsārtums)

Pireksija (drudzis)

Ģlotādas iekaisums (mutes, deguna/rīkles vai zarnu ģlotādas iekaisums)

Paaugstināts aknu enzīmu līmenis (konstatē asins analīzēs)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Waskyra

Šī informācija ir paredzēta tikai ārstiem.

Tā kā šīs zāles tiks ievadītas slimnīcā, slimnīca ir atbildīga par zāļu pareizu uzglabāšanu pirms to lietošanas un tās laikā, kā arī par pareizu to likvidēšanu.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz ārējā iepakojuma un infūzijas maisa marķējumā.

Nelietot šīs zāles, ja infūzijas maiss ir bojāts vai tam ir noplūde.

Uzglabāt temperatūrā $<-130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Neatkausēt produktu, kamēr neesat gatavi tā ievadīšanai. Pēc atkausēšanas uzglabāt istabas temperatūrā (no $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ līdz $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) un izlietot 2 stundu laikā. Zālēm, kuru sastāvā ir 2×10^6 šūnas/ml, maksimālais laiks istabas temperatūrā ir 45 minūtes. Nesasaldēt atkārtoti.

Uzglabāt infūzijas maisu(-s) metāla kasetnē(-s) līdz atkausēšanai.

Neatvērt iepakojuma maisiņu pirms atkausēšanas.

Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko satur Waskyra

Aktīvā viela ir etuvetidigēna autotemcels, un tā sastāv no jūsu cilmes šūnām, kas satur funkcionējošas WAS gēna kopijas.

Katrs konkrētā pacienta Waskyra infūzijas maiss satur $2-10 \times 10^6$ šūnas/ml dzīvotspējīgas CD34+ bagātinātas šūnu frakcijas no sērijas atkarīgā koncentrācijā.

Citas sastāvdaļas ir dimetilsulfoksīds (DMSO), nātrija hlorīds un cilvēka albumīna šķīdums (skatīt 2. punktu "*Waskyra satur nātriju un DMSO*").

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka asins šūnas.

Waskyra ārējais izskats un iepakojums

Waskyra dispersijas infūzijai ir dzidra līdz viegli duļķaina, bezkrāsaina līdz dzeltena vai sāra šūnu dispersija.

Waskyra tiek piegādātas 50 ml etilēna vinilacetāta (EVA) infūzijas maisā(-os), kas satur 10–20 ml dispersijas infūzijai. Katrs infūzijas maiss ar divām pieejamām adatas pieslēgvietām ir iepakots EVA iepakojuma maisiņā un ievietots metāla kasetnē.

Waskyra no ražotnes uz ārstniecības iestādes glabāšanas telpu nogādā kriokonteinerā, kurā var ietilpt vairākas metāla kasetnes, kas paredzētas vienam pacientam. Katra metāla kasetne satur vienu infūzijas maisu ar Waskyra.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Fondazione Telethon ETS

Via Varese 16/B

00185 Roma

Itālija

Ražotājs

AGC Biologics S.p.A.

Via Meucci 3

Openzone

200091 Bresso (MI)

Itālija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Ir svarīgi, lai Jūs izlasītu visu šīs procedūras saturu pirms Waskyra lietošanas.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Waskyra iestādē jāpārviesto slēgtos, izturīgos un hermētiskos konteineros.

- Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka asins šūnas. Veselības aprūpes speciālistiem, kuri rīkojas ar Waskyra, jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi (jālieto cimdi, aizsargapģērbs un aizsargbrilles), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnesšanas.
- Waskyra vienmēr jāglabā <-130 °C temperatūrā līdz brīdim, kad maisa saturu atkausē infūzijai.
- Kopējais izmantojamo infūzijas maisu skaits arī ir jāapstiprina ar pacientam specifisku informāciju, kas norādīta Zāļu sērijas informācijas lapā (LIS).

Ievadāmās devas noteikšana

- Rūpīgi jāizvērtē infūzijas tilpums attiecībā pret pacienta vecumu un ķermeņa masu. Ja ar infūziju jāievada tāda Waskyra deva, kas atbilst vairāk nekā vienam maisam, pirms infūzijas jāpārliedz, ka ar infūziju ievadāmais zāļu tilpums atbilst ieteiktajai DMSO robežvērtībai, proti, kopējais ievadītais DMSO tilpums nedrīkst pārsniegt <1 % no aprēķinātā pacienta plazmas tilpuma. Tāpēc maksimālā ievadāmā Waskyra deva nedrīkst pārsniegt <20 % no aprēķinātā pacienta plazmas tilpuma.

Sagatavošanās infūzijai

- Pacientam var būt vairāki infūzijas maisi. Katrs infūzijas maiss tiek piegādāts iepakojuma maisiņā, kas ievietots metāla kasetnē.
- Iepakojuma maisiņā iesaiņotais(-ie) infūzijas maiss(-i) jāglabā metāla kasetnē(-s) šķidrā slāpekļa tvaika fāzē <-130 °C temperatūrā, līdz zāles ir gatavas atkausēšanai un ievadīšanai ar infūziju.
- Uzskaitiet visus infūzijas maisus un, izmantojot pievienoto Zāļu sērijas informācijas lapu, pārliecinieties, ka uz katra infūzijas maisa norādītais derīguma termiņš nav beidzies.

Pārbaude pirms atkausēšanas

- Neizņemiet metāla kasetni no kriogēnās glabātuves un neatkausējiet Waskyra, kamēr pacients nav gatavs infūzijai. Waskyra infūzijas maisa(-u) atkausēšanas un infūzijas laiks ir jāsaprot. Iepriekš pārliecinieties par infūzijas laiku un pielāgojiet atkausēšanas sākuma laiku tā, lai Waskyra būtu pieejamas infūzijai, kad saņēmējs ir tai gatavs.
- Pirms atkausēšanas atveriet metāla kasetni un pārbaudiet, vai iepakojuma maisiņš un infūzijas maiss nav bojāti. Ja infūzijas maiss ir bojāts, ievērojiet vietējos norādījumus par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiāliem un nekavējoties sazinieties ar tirdzniecības atļaujas īpašnieku.
- Pirms Waskyra atkausēšanas jāpārliecinās, vai pacienta identitāte atbilst unikālajai pacienta informācijai, kas norādīta iepakojuma marķējumā. Waskyra ir paredzēta tikai autologai lietošanai. Neveiciet Waskyra atkausēšanu vai infūziju, ja pacienta informācija infūzijas maisa marķējumā neatbilst paredzētajam pacientam.

Atkausēšana

Uzmanīgi izņemiet infūzijas maisu no metāla kasetnes un, atstājot noslēgtā iepakojuma maisiņā, atkausējiet infūzijas maisu 37 °C temperatūrā kontrolētā atkausēšanas ierīcē, līdz infūzijas maisā vairs nav redzams ledus.

- Kad atkausēšana pabeigta, maiss nekavējoties jāizņem no atkausēšanas ierīces. Lai saglabātu zāļu dzīvotspēju, ieteicams Waskyra ievadīt nekavējoties.
- Iepakojuma maisiņš saudzīgi jāatver, lai izņemtu infūzijas maisu, un tas līdz infūzijai jātur istabas temperatūrā (no 20 °C līdz 25 °C).
- Viegli groziet infūzijas maisu, lai atkārtoti suspendētu šūnas. Jāapskata, vai infūzijas maisa saturā nav palikuši redzami šūnu kunkuļi. Nelieliem šūnu materiāla kunkuļiem vajadzētu izšķīst pēc saudzīgas manuālas sajaukšanas. Nekratiet maisu.
- Infūzijas maisu pirms infūzijas nedrīkst mazgāt, centrifugēt, ņemt no tā paraugus un/vai suspendēt jaunā barotnē.
- Waskyra nedrīkst apstāties, jo apstāšanās var deaktivizēt zāles.
- Ja pacienta ārstēšanas devai ir nodrošināti vairāki infūzijas maisi, ievadiet katra infūzijas maisa saturu pilnībā, pirms sākat nākamā maisa atkausēšanu un infūziju.

Ievadīšana

- Waskyra jāievada intravenozas infūzijas veidā ar centrālo vēnu katetru, ievērojot kvalificētās ārstniecības iestādes standarta procedūras attiecībā uz šūnu terapijas līdzekļiem.

- Ieteicamais ievadīšanas komplekts sastāv no asins transfūzijas komplekta, kas aprīkots ar 200 µm filtru.
- Lai saglabātu maksimālu zāļu dzīvotspēju, katra maisa saturs infūzijas veidā ar gravitācijas palīdzību jāievada 2 stundu laikā pēc atkausēšanas, ieskaitot jebkādus pārtraukumus infūzijas procesā.
- Maksimālais infūzijas ātrums ir 5 ml/kg/h, un katra maisa saturs ar infūziju jāievada aptuveni 30 minūšu laikā.
- Ja nepieciešams vairāk nekā viens Waskyra maiss, vienā reizē atkausē tikai vienu zāļu maisu.
- Pacienti, kuri iepriekš nav saņēmuši DMSO, ir rūpīgi jānovēro. Laikā līdz 3 stundām pēc infūzijas jāpārbauda organisma stāvokļa galvenie rādītāji (asinsspiediens, sirdsdarbības ātrums un skābekļa piesātinājums), kā arī jāuzrauga jebkādu simptomu rašanās.
- Infūzijas beigās izskalojiet visu infūzijas maisā palikušo Waskyra daudzumu un pievienoto ievadīšanas sistēmu ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu, ka pacientam tiek ievadīts pēc iespējas vairāk šūnu. Rūpīgi jāizvērtē infūzijas tilpums attiecībā pret pacienta vecumu un ķermeņa masu.

Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanā

Neizlietotās zāles un visi materiāli, kas bijuši saskarē ar Waskyra (cietie un šķidrie atkritumi), jāapstrādā un jāiznīcina kā potenciāli infekciozi atkritumi, ievērojot vietējās vadlīnijas rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

Nejauša pakļaušana iedarbībai

- Nejaušas iedarbības gadījumā jāievēro vietējie norādījumi par rīcību ar cilvēka izcelsmes materiāliem. Darba virsmas un materiāli, kas potenciāli bijuši saskarē ar Waskyra, jānotīra ar piemērotu dezinfekcijas līdzekli.