

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Waskyra 2-10 × 10⁶ cellen/ml dispersie voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Waskyra (etuvetidigene autotemcel) is een genetisch gemodificeerde, met autologe CD34⁺-cellen verrijkte populatie die hematopoëtische stam- en voorlopercellen (HSPC) bevat die *ex vivo* zijn getransduceerd met behulp van een lentivirale vector die het humane gen voor het Wiskott-Aldrich-syndroom (WAS-gen) codeert.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke patiënt-specifieke infuuszak met Waskyra bevat etuvetidigene autotemcel in een batchafhankelijke concentratie van een genetisch gemodificeerde, met autologe CD34⁺-cellen verrijkte populatie. Het geneesmiddel is verpakt in een of meer infuuszakken met in totaal een dispersie voor infusie van 2–10 × 10⁶ cellen/ml van een levensvatbare met CD34⁺-cellen verrijkte populatie, gesuspenderd in een cryopreservatieve oplossing.

Elke patiënt-specifieke infuuszak bevat 10 tot 20 ml dispersie voor infusie.

De kwantitatieve informatie over het geneesmiddel, waaronder de batchafhankelijke concentratie en het aantal toe te dienen infuuszakken, wordt weergegeven in het batchinformatieblad (*Lot Information Sheet*, LIS) dat bij het geneesmiddel gevoegd is.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 3,5 mg natrium per ml en 55 mg dimethylsulfoxide (DMSO) per ml (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor infusie.

Een heldere tot enigszins troebele, kleurloze tot gele of roze dispersie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicatie

Waskyra is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten van 6 maanden en ouder met het Wiskott-Aldrich-syndroom (WAS) die een mutatie hebben in het WAS-gen voor wie een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSC-transplantatie) passend is en er geen geschikte met humaan leukocytenantigeen (HLA) gemaatchte hematopoëtische stamcel donor beschikbaar is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Waskyra moet in een gekwalificeerd behandelcentrum worden toegediend door een arts met ervaring met hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) die getraind is in de toediening van het geneesmiddel en de behandeling van patiënten die met het geneesmiddel zijn behandeld.

Voordat wordt begonnen met mobilisatie, aferese en behandeling met verminderde intensiteit, moet worden bevestigd dat hematopoëtische stamceltransplantatie (HSC) geschikt is voor de patiënt.

Artsen dienen de SPC's van geneesmiddelen die worden gebruikt voor voorbehandeling, mobilisatie en conditionering van perifere bloed te raadplegen om te zorgen voor passende begeleiding van de patiënt.

Dosering

Waskyra is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik en moet eenmaal worden toegediend (zie rubriek 4.4).

De behandeling bestaat uit een enkelvoudige dosis voor infusie die een dispersie van levensvatbare CD34⁺-cellen in een of meer infuuszakken bevat.

De toe te dienen dosis Waskyra wordt bepaald op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt op het moment van de infusie.

De minimale aanbevolen dosis is 7×10^6 CD34⁺-cellen/kg lichaamsgewicht.

Het maximale toe te dienen volume Waskyra dient < 20 % van het geschatte plasmavolume van de patiënt te blijven (zie rubriek 4.4 en rubriek 6.6).

Zie het begeleidende batchinformatieblad (LIS) voor aanvullende informatie over de dosering.

Voorbehandeling en conditionering

De behandelend arts dient te bevestigen dat toediening van autologe HSPC-getherapie klinisch passend is voor de patiënt alvorens te starten met rituximab en conditionering (zie rubriek 4.4).

Er mag pas worden begonnen met de conditionering als de volledige set infuuszakken met de dosis Waskyra op de toedieningsplaats is ontvangen en opgeslagen, en de beschikbaarheid van de back-upverzameling is bevestigd.

Mobilisatie en aferese van perifere bloed

De autologe CD34⁺-cellen worden geïsoleerd uit gemobiliseerd perifere bloed. Dit wordt bereikt met een afereseprocedure na de mobilisatie van perifere bloed.

Om CD34⁺-cellen te verkrijgen voor de vervaardiging van geneesmiddelen en voor autologe back-up, moeten patiënten mobilisatie van hematopoëtische stam- en voorlopercellen (HSPC) ondergaan met granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSF) en plerixafor, gevolgd door leukaferese.

Voor de vervaardiging van geneesmiddelen wordt een totale HSPC-verzameldoelstelling van 40×10^6 CD34⁺-cellen/kg aanbevolen. Daarnaast moeten er ten minste 3×10^6 CD34⁺-cellen/kg worden verzameld als autologe back-up. De back-upcellen kunnen worden afgenomen door middel van gemobiliseerde perifere bloedaferese of beenmergafname.

Voorbehandeling met rituximab en conditioneringsschema met verminderde intensiteit

Busulfan en fludarabine zijn de aanbevolen conditionerende geneesmiddelen.

	Dagen voorafgaand aan de infuustherapie	Doseringschema	Dosering
Rituximab	Dag -22 (+/- 1 dag)	De infusie van een enkelvoudige intraveneuze dosis rituximab, een monoklonaal antilichaam anti-CD20, wordt aanbevolen op dag -22 (+/- 1 dag) vóór de infusie van Waskyra, met als doel de B-cellen voorafgaand aan de behandeling af te breken. De infusiesnelheid is in overeenstemming met de samenvatting van de productkenmerken (SPC) Om het optreden van mogelijke bijwerkingen te verminderen, moet de infusie met rituximab worden voorafgegaan door passende premedicatie met intraveneuze antihistaminica, paracetamol en steroïden, volgens standaardprocedures. Dit moet na 6 uur worden herhaald.	375 mg/m ²
Busulfan	Dag -4 tot dag -2	De patiënten krijgen doses intraveneuze busulfan op basis van lichaamsgewicht. Patiënten krijgen volgens de planning in totaal 8 doses, die om de 6 uur worden toegediend van dag -4 tot dag -2. Als de streefwaarde voor de AUC van 48 000 ng/ml*u ($\pm$ 10%) niet wordt bereikt bij 8 doses, kunnen aanvullende doses worden toegediend. De toediening wordt stopgezet als de streefwaarde voor de AUC vóór de achtste dosis werd bereikt. Dosisaanpassing zal worden uitgevoerd op basis van de farmacokinetische niveaus van busulfan om de streefwaarde voor de cumulatieve AUC van	De aanvangsdosis busulfan is gebaseerd op het gewicht van de patiënt volgens het onderstaande schema: • 1 mg/kg/dosis (< 9 kg); • 1,2 mg/kg/dosis (9-16 kg); • 1,1 mg/kg/dosis (> 16-23 kg); • 0,95 mg/kg/dosis (> 23-34 kg); • 0,8 mg/kg/dosis (> 34 kg). De daaropvolgende doses busulfan moeten worden geschat op basis van farmacokinetische bemonstering en dienovereenkomstig worden aangepast. De farmacokinetische analyse van busulfan moet worden

		48 000 ng/ml*u ($\pm 10\%$) te bereiken. De Waskyra-celinfusie wordt gepland om een uitwastijd van ten minste 24 uur vanaf de laatste dosis busulfan mogelijk te maken.	uitgevoerd door middel van seriële bloedbemonstering voor en na de infusie van ten minste twee afzonderlijke doses, gewoonlijk de eerste en vijfde dosis. Er moet bijzondere aandacht worden besteed aan de dosering van busulfan om de streefwaarde voor de cumulatieve AUC van 48 000 ng/ml*u ($\pm 10\%$) te bereiken. Een dosisaanpassing dient plaats te vinden als de totale voorspelde AUC een afwijking van meer dan 10 % van de streefwaarde (totale voorspelde AUC is < 43 200 ng/ml*u of > 52 800 ng/ml*u) vertoont. Het aantal doses busulfan kan worden verlaagd als de cumulatieve voorspelde AUC te hoog is.
Fludarabine	Dag -4 en dag -3	Fludarabine wordt eenmaal daags intraveneus toegediend op dag -4 en dag -3. De infusiesnelheid moet in overeenstemming zijn met de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van fludarabine.	30 mg/m ² /dag
AUC = oppervlakte onder de curve; m ² = vierkante meter			

Preventie en behandeling van infecties tijdens de voorbehandeling

Profylactisch en empirisch gebruik van anti-infectiemiddelen (bacterieel, schimmel, virus) moet worden overwogen voor de preventie en behandeling van infecties, in het bijzonder tijdens de neutropene periode na conditionering (zie rubriek 4.4). Tijdens de ziekenhuisopname dienen maatregelen voor infectiebestrijding en isolatieprocedures te worden toegepast volgens de lokale normen.

Premedicatie

Het wordt aanbevolen om 15-30 minuten vóór infusie van Waskyra premedicatie met antiallergische geneesmiddelen, zoals intraveneuze chloorfeniramine, toe te dienen om de kans op een infusiereactie te verkleinen.

Bijzondere populaties

Ouderen

Waskyra is niet onderzocht bij patiënten van > 65 jaar.

Patiënten die seropositief zijn voor het humaan immunodeficiëntievirus (hiv), het hepatitis B-virus (HBV) of het hepatitis C-virus (HCV)

Waskyra is niet onderzocht bij patiënten met hiv-1, hiv-2, actieve HBV of actieve HCV. Patiënten moeten worden gescreend op hiv-1, hiv-2, HBV en HCV en andere infectieuze agentia overeenkomstig lokale richtsnoeren voordat cellen voor de vervaardiging worden verzameld.

Patiënten met ernstige hematologische aandoeningen

Waskyra is niet onderzocht bij patiënten met aanwijzingen voor myelodysplasie, cytogenetische veranderingen die kenmerkend zijn voor myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie, of andere ernstige hematologische aandoeningen. Behandeling met Waskyra wordt niet aanbevolen bij deze patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Waskyra bij patiënten < 6 maanden zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Waskyra is uitsluitend bedoeld voor intraveneuze infusie.

Voordat infusie met Waskyra plaatsvindt, moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de unieke patiëntinformatie op de etiketten op de infuuszak(ken) van Waskyra en de bijbehorende documentatie. Wanneer meer dan één zak met Waskyra nodig is, mag slechts één zak met geneesmiddel tegelijkertijd via infusie worden toegediend. Het totale aantal toe te dienen infuuszakken moet ook worden bevestigd aan de hand van de patiënt-specifieke informatie op het batchinformatieblad (LIS) (zie rubriek 4.4).

De infusie met Waskyra wordt gepland om een uitwastijd van ten minste 24 uur vanaf de laatste dosis busulfan mogelijk te maken.

Het tijdstip van ontdooiing en van infusie van Waskyra moet op elkaar worden afgestemd. De begintijd van de infusie moet vooraf worden bevestigd en dient gecorrigeerd te worden voor ontdooiing, zodat Waskyra beschikbaar is voor infusie wanneer de patiënt gereed is. Om de levensvatbaarheid van het product te behouden wordt aanbevolen Waskyra onmiddellijk toe te dienen zodra het volledig ontdooid is. De toediening dient binnen 2 uur na ontdooiing voltooid te zijn.

Toediening

Dien het geneesmiddel toe als een intraveneuze infusie via een centraal veneuze katheter. Wanneer meer dan één zak met Waskyra wordt verstrekt, mag slechts één zak met geneesmiddel tegelijkertijd worden ontdooid.

Elke zak dient binnen ongeveer 30 minuten via infusie te worden toegediend met een infusiesnelheid van niet meer dan 5 ml/kg/uur. De aanbevolen toedieningsset bestaat uit een bloedtransfusieset, voorzien van een filter van 200 µm.

Patiënten moeten vóór, tijdens en na de infusie nauwlettend in de gaten worden gehouden. Vitale functies (bloeddruk, hartslag en zuurstofverzadiging) en het optreden van symptomen moeten tijdens de infusie om de tien minuten en gedurende 3 uur na de infusie om het uur worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Patiënten moeten gedurende ten minste 6 weken na infusie of tot herstel van hematopoëse en infecties die volgens standaardrichtsnoeren en medisch oordeel worden behandeld, regelmatig worden gecontroleerd door middel van een volledige bloedtelling (zie rubriek 4.4).

Voor uitgebreide instructies over bereiding, toediening, te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling en verwijdering van Waskyra, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Eerdere behandeling met hematopoëtische stamcelgentherapie of met allogene HSC-transplantatie met aanwijzingen voor restcellen van donoroorprong.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

De vereisten voor het terugvinden van de herkomst van geneesmiddelen op basis van cellen voor geavanceerde celtherapie moeten worden toegepast. Om het terugvinden van de herkomst te waarborgen, moeten de productnaam, het batchnummer en de naam van de behandelde patiënt tot 30 jaar na de uiterste gebruiksdatum van het product worden bewaard.

Autoloog gebruik

Waskyra is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik en mag in geen geval aan andere patiënten worden toegediend. Waskyra mag niet worden toegediend als de informatie op de productetiketten en het batchinformatieblad (LIS) niet overeenkomt met de identiteit van de patiënt.

Leeftijdsgerelateerde bijwerkingen

Het is raadzaam om gentherapie op jongere leeftijd toe te dienen. Het risico op auto-immuniteit voorafgaan aan gentherapie en het risico op onvolledige omkering van klinische auto-immuniteit na gentherapie bleek hoger in de leeftijdsgroep > 5 jaar. Ook moeten oudere patiënten mogelijk zorgvuldig worden geselecteerd op aandoeningen die een hoger risico op bijwerkingen bij conditionering met zich mee kunnen brengen.

Mobilisatie, rituximab en geneesmiddelen voor conditionering

De waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen met betrekking tot mobilisatie, rituximab en geneesmiddelen voor conditionering moeten in acht worden genomen voordat de celverzameling voor de vervaardiging wordt gepland.

Complicaties van de centraal veneuze katheter (CVK)

In klinische studies zijn infecties en bloedingen in verband met het gebruik van CVK's gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op mogelijke infecties en kathetergerelateerde complicaties.

Overgevoeligheds- en infusiegerelateerde reacties

Het is bekend dat dimethylsulfoxide (DMSO), een van de hulpstoffen van Waskyra, mogelijk ernstige overgevoelighedsreacties veroorzaakt, waaronder anafylaxie. Patiënten moeten tijdens en na de infusie nauwlettend in de gaten worden gehouden. Vitale functies (bloeddruk, hartslag en zuurstofverzadiging) en het optreden van symptomen moeten vóór aanvang van de infusie, ongeveer elke tien minuten tijdens de infusie en elk uur, gedurende 3 uur, na de infusie worden gecontroleerd.

Vóór de infusie moet ervoor worden gezorgd dat het totale toegediende dimethylsulfoxide-volume < 1 % van het geschatte plasmavolume van de patiënt blijft. Het maximale toe te dienen volume

Waskyra dient daarom < 20 % van het geschatte plasmavolume van de patiënt te blijven (zie rubriek 6.6).

Langdurig niet voldoen aan cytopenie en engraftment

Patiënten kunnen ernstige cytopenieën vertonen, met inbegrip van ernstige neutropenie, gedefinieerd als absoluut aantal neutrofielen (ANC) < 500/μl, gedurende enkele weken na conditionering met verminderde intensiteit en infusie met Waskyra. Patiënten moeten gedurende ten minste 6 weken na infusie of tot herstel van hematopoëse en infecties die volgens standaardrichtsnoeren en medisch oordeel worden behandeld, regelmatig worden gecontroleerd door middel van een volledige bloedtelling. De toediening van ondersteunende transfusie van bestraalde verpakte rode bloedcellen en bloedplaatjes dient plaats te vinden naar medisch oordeel en overeenkomstig de institutionele praktijk.

Falen van engraftment is een potentieel belangrijk risico, gedefinieerd als het niet bereiken van een absoluut aantal neutrofielen (ANC) > 500 cellen/μl, waarbij er geen aanwijzingen zijn voor herstel van het beenmerg (d.w.z. geen hypocellulair beenmerg) op dag 60 na infusie met Waskyra. In geval van aanhoudende neutropenie moet de behandeling met G-CSF worden gestart, of – naar medisch oordeel – eerder, om het herstel van het beenmerg te stimuleren. Als er ondanks het gebruik van G-CSF, tekortkomingen in engraftment en neutropenie blijven optreden, wordt toediening van de niet-getransduceerde back-up autologe stamcellen aanbevolen.

Overdracht van een infectieus agens

Hoewel Waskyra op steriliteit en mycoplasma wordt getest, bestaat er een risico op overdracht van infectieuze agentia. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Waskyra toedienen, moeten patiënten na behandeling daarom controleren op tekenen en symptomen van infecties en zo nodig op passende wijze behandelen.

Serologische testen

Alle patiënten dienen voorafgaand aan mobilisatie te worden getest op hiv-1/2, humaan T-cel-lymfotroop virus (HTLV)-1/2, HBV, HCV en mycoplasma om acceptatie van het cellulaire bronmateriaal voor de vervaardiging van Waskyra te waarborgen.

Interferentie met hiv-testen

Omdat de genetische informatie van de lentivirale vector die wordt gebruikt voor het maken van Waskyra en de genetische informatie van hiv voor een beperkt en kort deel identiek is, kunnen sommige hiv-nucleïnezuurtesten (NAT) een fout-positieve uitslag geven.

Patiënten die Waskyra hebben gekregen, zullen daarom waarschijnlijk positief testen op polymerasekettingreactietesten (PCR-testen) op hiv vanwege lentivirale vector-provirusinsertie, met als gevolg een fout-positieve test op hiv. Patiënten die Waskyra hebben gekregen, mogen daarom niet op hiv-infectie worden gescreend met een test op basis van PCR.

Gebruik van antiretrovirale geneesmiddelen

Patiënten mogen geen antiretrovirale geneesmiddelen gebruiken vanaf ten minste één maand vóór de mobilisatie tot ten minste 7 dagen na de infusie met Waskyra (zie rubriek 4.5). Als een patiënt na blootstelling aan hiv/HTLV een antiretrovirale behandeling nodig heeft, moet de initiatie van de behandeling met Waskyra worden uitgesteld totdat 6 maanden na blootstelling een westernblottest en een test van de virale belasting op hiv/HTLV zijn uitgevoerd.

Risico op oncogenese door insertie

Er bestaat een theoretisch risico op leukemie of lymfoom na behandeling met Waskyra. Indien maligniteit wordt vermoed of bevestigd, moet de vergunninghouder voor het in de handel brengen

worden benaderd voor gedetailleerde instructies over de verzameling van monsters voor de analyse van de integratie van de vector op de integratieplaats (*integration site analysis* - ISA) en de klonale proliferatietest (zie de checklist voor onderzoek naar maligniteit en de contactgegevens van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in het voorlichtingsmateriaal/de hulpmiddelen voor veiligheidsadvies).

Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

Patiënten die met Waskyra zijn behandeld, mogen in de toekomst geen plasma, bloed, organen, weefsels en cellen doneren voor transplantatie. Deze informatie is te vinden op de patiëntenkaart die na de behandeling aan de patiënt moet worden verstrekt.

Na toediening van Waskyra

Na de infusie moeten standaardprocedures voor de behandeling van patiënten na een HSPC-transplantatie worden gevolgd.

De virale belasting voor het cytomegalovirus (CMV), het Epstein-Barr-virus (EBV), het herpes simplex virus-6 (HSV6) en het adenovirus wordt wekelijks bepaald door polymerasekettingreactie (PCR) op perifeer bloed tot dag +90. Bij herhaaldelijk negatieve resultaten kan het testinterval na dag +90 worden verlengd. Als de proefpersoon positief is voor CMV, wordt een preventieve therapie met ganciclovir, valganciclovir of foscarnet toegediend, in overeenstemming met de lokale standaard.

Preventieve therapie met rituximab wordt toegediend als de proefpersoon vóór of na de gentherapie EBV-positief is in geval van herhaalde toename van de virale belasting van EBV, in overeenstemming met de lokale standaard.

De serumspiegel van immunoglobuline G moet hoger dan 5 g/l worden gehouden om mogelijke infecties te voorkomen die in verband worden gebracht met ernstige hypogammaglobulinemie als gevolg van ziektegerelateerde immuundeficiëntie, toediening van rituximab en conditionering.

Alle bloedproducten die na de infusie met Waskyra nodig zijn, moeten worden bestraald.

Follow-up op lange termijn

Patiënten die Waskyra krijgen, zullen naar verwachting na toelating worden ingeschreven voor een onderzoek en moeten tot 15 jaar na de infusie actief worden gevolgd. Behandelend artsen moeten jaarlijkse klinische beoordelingen (waaronder hematologie, biochemie en toezicht op maligniteit) plannen overeenkomstig het overeengekomen veiligheidsonderzoek na toelating.

Voorlichtingsmateriaal/hulpmiddelen voor veiligheidsadvies

Er zullen voorlichtingsmaterialen/hulpmiddelen voor veiligheidsadvies worden verstrekt aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die betrokken zijn bij de behandeling met Waskyra van een patiënt met WAS en aan de patiënten en/of hun ouders/verzorgers, met als doel geïnformeerde besluitvorming door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg, patiënten en ouders/verzorgers te vergemakkelijken op basis van de bekende voordelen en risico's van Waskyra en om de risico's voor de patiënten tot een minimum te beperken.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat 3,5 mg natrium per ml.

Bij volwassenen kan dit variëren van 35 tot 560 mg natrium per dosis, afhankelijk van het volume van het geneesmiddel. Dit is gelijk aan 2 % tot 28 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Het theoretische natriumgehalte in het geneesmiddel in een pediatrische populatie kan uiteenlopen van 2,3 % tot 56 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname voor kinderen, maar dit percentage kan variëren afhankelijk van hun gewicht, leeftijd en volume van het geneesmiddel.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

De onderlinge interactie van geneesmiddelen voor mobilisatie en myeloablatieve conditionering moet in overweging worden genomen.

Patiënten mogen geen antiretrovirale geneesmiddelen gebruiken vanaf ten minste één maand vóór de mobilisatie tot ten minste 7 dagen na de infusie met Waskyra (zie rubriek 4.4).

Levende vaccins

De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins tijdens of na behandeling met Waskyra is niet onderzocht. Uit voorzorg wordt aanbevolen ten minste 6 weken vóór aanvang van de conditioneringsfase, tijdens de behandeling met Waskyra en tot na de behandeling herstel van immuniteit is opgetreden, geen vaccinatie met levende vaccins toe te dienen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van Waskyra bij zwangere vrouwen. Er zijn geen dieronderzoeken naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd met etuvetidogene autotemcel.

Een negatieve serumzwangerschapstest dient vóór het begin van elke mobilisatiecyclus te worden bevestigd en voorafgaand aan myeloablatieve conditionering opnieuw te worden bevestigd.

Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannen die kinderen kunnen verwekken, moeten vanaf het begin van de mobilisatie tot ten minste 6 maanden na toediening van myeloablatieve conditionering effectieve voorbehoedsmiddelen gebruiken. Zie ook de samenvatting van de productkenmerken voor geneesmiddelen voor de mobilisatie, de voorbehandeling en de myeloablatieve conditionering.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Waskyra bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk of wordt overgebracht naar het kind dat borstvoeding krijgt. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Borstvoeding moet tijdens de conditionering en de toediening van Waskyra worden stopgezet vanwege de potentiële risico's van conditionering.

De beslissing om borstvoeding te geven na behandeling met Waskyra moet worden besproken met de behandelend arts, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het nadeel van de mogelijke bijwerkingen van Waskyra of van de onderliggende aandoening in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van Waskyra op de vruchtbaarheid van de mens. De effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn niet beoordeeld in dieronderzoeken. Er zijn gegevens beschikbaar over het risico op onvruchtbaarheid bij myeloablatieve conditionering. Het

wordt daarom geadviseerd om, indien mogelijk, vóór de behandeling opties voor vruchtbaarheidsbehoud te overwegen, zoals cryopreservatie van sperma of eicellen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Waskyra heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er dient rekening te worden gehouden met de invloed van de conditioneringsmiddelen op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De behandeling met Waskyra wordt voorafgegaan door medische ingrepen, namelijk hematopoëtische stamcelverzameling uit perifere bloed door middel van mobilisatie met G-CSF met plerixafor, gevolgd door aferese, voorbehandeling met rituximab (anti-CD20-monoklonaal antilichaam) en conditionering met verminderde intensiteit, die hun eigen risico's met zich meebrengen. Bij het beoordelen van de veiligheid van een behandeling met Waskyra moet, naast de risico's van de gentherapie, rekening worden gehouden met het veiligheidsprofiel en de productinformatie van de geneesmiddelen die worden gebruikt voor de mobilisatie van perifere bloed, de voorbehandeling en de conditionering met verminderde intensiteit.

Er werden bijwerkingen toegeschreven aan het conditioneringsschema voorafgaand aan de behandeling (waaronder mobilisatie/leukaferese) en de omstandigheden op de locatie van toediening (hulpmiddelgerelateerde infectie, bloeding op de katheterplaats zeer vaak gemeld).

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De veiligheid van Waskyra werd beoordeeld bij 28 patiënten met WAS. De mediane duur van de follow-up was 5,67 jaar (spreiding: 0,37-13,26 jaar).

Gezien de kleine patiëntenpopulatie vormen de bijwerkingen in onderstaande tabel geen volledig overzicht van de aard en frequentie van deze voorvallen.

De bijwerkingen staan in de lijst vermeld naar MedDRA-systeem/orgaanklasse en naar frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$) en vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$).

Tabel 1. Bijwerkingen toegeschreven aan mobilisatie/aferese en voorbehandeling (G-CSF ± plerixafor, rituximab)

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak
Infecties en parasitaire aandoeningen		Aspergillus-infectie Influenza Urineweginfecties Pseudomonas-sepsis Aspiratiepneumonie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid voor geneesmiddelen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Stomatitis	Buikpijn Hemorragische diarree Bloeding in bovenste deel van maag-darmkanaal Zwelling van de lippen

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen		Erytheem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie

Tabel 2. Bijwerkingen toegeschreven aan het conditioneringsschema met verminderde intensiteit (busulfan en fludarabine)

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Neutropenie Trombotische microangiopathie
Bloedvataandoeningen		Shock
Maagdarmsstelselaandoeningen	Stomatitis	Braken Aften
Lever- en galaandoeningen		Veno-occlusieve leverziekte
Huid- en onderhuidaandoeningen		urticaria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Slijmvliesontsteking
Onderzoeken		Verhoogde leverenzymwaarden
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Transfusiereactie

Zeer vaak gemelde toedieningsplaatsstoornissen waren: hulpmiddelgerelateerde infecties en bloedingen op de katheterplaats.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens uit klinische studies beschikbaar met betrekking tot overdosering van Waskyra.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: **nog niet toegewezen**, ATC-code: **nog niet toegewezen**

Werkingsmechanisme

Etuvetidigene autotemcel is een gentherapie met *ex vivo* genetisch gemodificeerde autologe hematopoëtische stam- en voorloper-CD34⁺-cellen. Autologe hematopoëtische stam- en voorloper-CD34⁺-cellen (HSPC's) worden verrijkt uit door patiënten gemobiliseerd perifeer bloed en getransduceerd met een lentivirale vector (LVV), die een of meer kopieën van het humaan Wiskott-Aldrich-syndroom (WAS) complementair deoxyribonucleïnezuur (cDNA) inbrengt in het genoom van de cel, waardoor de genetisch gemodificeerde cellen het functionele WAS-eiwit tot expressie kunnen brengen. Na toediening planten de genetisch gemodificeerde cellen zich in en vullen ze het hematopoëtische compartiment opnieuw in. Deze genetisch gemodificeerde

cellen die het gecorrigeerde WAS-eiwit (WASP) bevatten, differentiëren en produceren biologisch actieve lymfoïde en myeloïde voorlopers waarvan de nakomelingen het WAS-eiwit tot expressie brengen.

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van Waskyra is beoordeeld in een klinisch ontwikkelingsprogramma dat gegevens bevat van in totaal 27 proefpersonen die werden behandeld gedurende een klinische studie met een verse formulering (n=8), een klinisch onderzoek met een gecryopreserveerde formulering (n=10) en patiënten die werden behandeld met de verse formulering in het kader van een programma voor gebruik in schrijnende gevallen (CUP) en ziekenhuisvrijstellingen (HE), gezamenlijk aangeduid als het *Expanded Access Program* (EAP) (HE, n=3; en CUP, n=6).

Onderzoek OTL-103-4

Het belangrijkste bewijs voor de werkzaamheid is afkomstig uit deze klinische studie, waarbij 10 patiënten werden behandeld met etuvetidigene autotemcel. Alle 10 deelnemers voltooiden ten minste 2 jaar follow-up, waarbij acht deelnemers 3 jaar follow-up voltooiden. Zes deelnemers hadden het 5-jarige follow-upbezoek afgerond.

De patiënten kwamen in aanmerking als zij een diagnose van WAS hadden, gedefinieerd door genetische mutatie, en voldeden aan ten minste een van de volgende criteria: a) ernstige WAS-mutatie; b) geen expressie van het WAS-eiwit (WASP); c) ernstige klinische score (klinische Zhu-score ≥ 3) en geen identieke verwante donor van humaan leukocytenantigeen beschikbaar voor hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT).

De WAS-genmutatie werd bij alle deelnemers ingedeeld als ernstig, op één deelnemer na voor wie de ernst van de mutatie niet bekend was. Alle deelnemers hadden een voorgeschiedenis van bloedingsvoorvallen, terugkerende infectie en huidaandoeningen.

Patiënten met eindorgaanstoornissen, ernstige actieve infectie die niet reageert op behandeling of andere ernstige ziekte of klinische aandoening, kwaadaardige neoplasie (met uitzondering van plaatselijke huidkanker) of een gedocumenteerde geschiedenis van erfelijk kankersyndroom; myelodysplasie, cytogenetische veranderingen die kenmerkend zijn voor myelodysplastisch syndroom en acute myeloïde leukemie, of andere ernstige hematologische aandoeningen, werden van de onderzoeken uitgesloten.

Patiënten met eerdere allogene HSCT met aanwijzingen voor restcellen van donoroorsprong of eerdere gentherapie, alsmede patiënten met gedocumenteerde infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv) (positieve hiv-RNA en/of anti-p24-antilichamen) werden van de onderzoeken uitgesloten.

Resultaten

Primair eindpunten

De primaire eindpunten waren het aantal ernstige infecties op jaarbasis van 6 tot 18 maanden na gentherapie ten opzichte van 1 jaar vóór gentherapie, en het aantal matige en ernstige bloedingsepisoden op jaarbasis tot 1 jaar na gentherapie ten opzichte van 1 jaar vóór gentherapie. Het aantal voorvallen werd geschat op basis van het aantal voorvallen over persoonsjaren observatie.

Ernstige infecties: Het aantal ernstige infecties op jaarbasis nam af van 2,40 per persoonsjaar van observatie (PJO) in de 12 maanden vóór de infusie met Waskyra tot 0,20 per PJO in de 6-18 maanden na Waskyra. Alle ernstige infecties waren van graad 3 volgens de gemeenschappelijke terminologiecriteria voor bijwerkingen (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE).

Matige en ernstige bloedingsepisoden: Het gecombineerde aantal matige en ernstige bloedingsvoorvallen op jaarbasis daalde van 0,90 voorvallen per PJO in de 12 maanden vóór de

infusie met Waskyra naar 0,30 voorvallen per PJO in de eerste 12 maanden na Waskyra. Bij één patiënt werd in de periode van > 3 jaar één ernstig bloedingsvoorval (hemorragische diarree) gemeld.

Belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten:

Totale overleving: Alle 10 deelnemers waren in leven met een mediane follow-upduur van 5,02 jaar (spreiding: 2,32-5,43 jaar).

Aantal ernstige infecties en matige en ernstige bloedingsepisoden op jaarbasis na 2 en 3 jaar na de behandeling

Het aantal ernstige infecties op jaarbasis nam af van 2,40 per persoonsjaar van observatie (PJO) in de 12 maanden vóór de infusie tot 0,10 per PJO in de 1-2 jaar na de infusie en tot 0 in de 2-3 jaar na de infusie met Waskyra.

Het gecombineerde aantal matige en ernstige bloedingsvoorvallen op jaarbasis daalde van 0,90 voorvallen per PJO in de 12 maanden vóór de infusie naar 0,20 voorvallen per PJO in de 1-2 jaar na de infusie met Waskyra en tot 0 voorvallen per PJO in de 2-3 jaar na Waskyra.

Geïntegreerde analyse van alle behandelde patiënten

Er is een geïntegreerde analyse uitgevoerd van de gegevens van de twee klinische studies (TIGET-WAS en OTL-103-4) en de in het EAP behandelde patiënten om de algehele klinische werkzaamheid van Waskyra te beoordelen. De populatie voor deze analyse omvat alle 27 deelnemers die waren ingeschreven en behandeld met Waskyra.

Kenmerken van de patiënt

In de totale populatie voor de geïntegreerde analyse varieerde de leeftijd van de proefpersonen op het moment van gentherapie van 1,0 jaar tot 35,1 jaar. Achttien deelnemers waren < 5 jaar oud en negen waren ≥ 5 jaar oud, waarvan twee volwassenen die beide in het EAP waren opgenomen. Uit onderzoek bleek dat het leeftijdsbereik 1,1-12,4 jaar was in onderzoek TIGET-WAS, 1-9 jaar in onderzoek OTL-103-4 en 1,4-35,1 jaar in het EAP.

De WAS-genmutatie werd bij 22 deelnemers als ernstig ingedeeld en bij de andere vijf deelnemers als van onbekende ernst. Zesentwintig deelnemers hadden ernstige klinische kenmerken van WAS met een Zhu-score ≥ 3,0 bij baseline en één deelnemer met lichtere klinische kenmerken (een Zhu-score van 2,0) bleek een ernstige WAS-mutatie te hebben.

Toediening van Waskyra

De toegediende doses varieerden tussen 7,0 en 31,0 CD34⁺-cellen 10⁶/kg. De mediane dosis in de TIGET-WAS-studie was lager dan in de OTL-103-4-studie en het EAP. Bij 5 deelnemers aan TIGET-WAS werd de cellulaire bron voor het gentherapiegeneesmiddel verkregen uit beenmergafname. Gemobiliseerd perifeer bloed, dat een groter aantal cellen oplevert, was de bron van de CD34⁺-cellen bij de overige patiënten in de TIGET-WAS- en in de OTL-103-4-studie en in het EAP.

Resultaten

Primaire eindpunten

De primaire eindpunten voor de geïntegreerde analyse waren de totale overleving, het percentage ernstige infecties en het percentage matige en ernstige bloedingsvoorvallen.

Totale overleving: Over het geheel genomen varieert de follow-upduur bij alle 26 overlevende deelnemers van 2,31 tot 13,26 jaar. Een totaal overlevingspercentage van 96 % (95 %-BI: 82-99 %) werd waargenomen na behandeling met Waskyra. Eén volwassen deelnemer die in het EAP werd behandeld, kwam te overlijden als gevolg van een fatale ernstige bijwerking die niet gerelateerd was aan Waskyra.

Ernstige infecties: Het aantal ernstige infecties op jaarbasis nam af van 2,00 voorvallen per persoonsjaar van observatie (PJO) in de 12 maanden vóór de infusie met Waskyra tot 0,12 in de 2-3 jaar na Waskyra.

Matige en ernstige bloedingen: Het gecombineerde aantal matige en ernstige bloedingen op jaarbasis nam af van 2,00 voorvallen per persoonsjaar van observatie (PJO) in de 12 maanden vóór gentherapie tot 0,16 per PJO in de 2-3 jaar na Waskyra.

Tabel 3. Geïntegreerde analyse: Aantal ernstige infecties op jaarbasis en aantal matige tot ernstige bloedingsvoorvallen

Ernstige infecties	Voorafgaand aan de behandeling (N=27)	6-18 maanden (N=26)	1-2 jaar (N=26)	2-3 jaar (N=26)
Persoonsjaren van observatie	26,99	26,08	25,98	24,97
Aantal (%) deelnemers met ernstige infectie	19 (70,4)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)
Aantal ernstige infecties (percentage)	54 (2,001)	4 (0,154)	4 (0,154)	3 (0,120)
95 %-betrouwbaarheidsinterval van het percentage	1,5033-2,6110	0,0418-0,3931	0,0419-0,3942	0,0248-0,3511

Matige en ernstige bloedingsvoorvallen	Voorafgaand aan de behandeling (N=27)	0-12 maanden (N=27)	1-2 jaar (N=26)	2-3 jaar (N=26)
Persoonsjaren van observatie	26,99	26,35	25,98	24,97
Aantal (%) deelnemers met bloedingsvoorval	19 (70,4)	10 (37,0)	3 (11,5)	2 (7,7)
Aantal bloedingen (percentage)	54 (2,001)	21 (0,797)	4 (0,154)	4 (0,160)
95 %-betrouwbaarheidsinterval van het percentage	1,5033-2,6110	0,4933-1,2182	0,0419-0,3942	0,0436-0,4102

Secundaire eindpunten

Duurzame en stabiele engraftment van gen-gecorrigeerde cellen werd waargenomen vanaf 1 maand na de enkelvoudige toediening van Waskyra en gedurende de follow-up na de behandeling bij alle beoordeelde deelnemers (n=26) met een follow-upperiode variërend van 2 tot 9 jaar na gentherapie. Alle deelnemers vertoonden een duidelijke toename van de WASP-expressie in bloedplaatjes en lymfocyten, een toename van het aantal bloedplaatjes en een verbeterde T-celfunctionaliteit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Waskyra is een geneesmiddel voor gentherapie dat autologe cellen bevat die *ex vivo* genetisch gemodificeerd zijn. Vanwege de aard van Waskyra zijn conventionele onderzoeken naar farmacokinetiek, absorptie, distributie, metabolisme en eliminatie niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Vanwege de aard van Waskyra was een standaard toxicologische beoordeling niet van toepassing en is er geen conventioneel onderzoek op het gebied van mutageniteit, carcinogeniciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd.

De farmacologie, toxicologie en genotoxiciteit van Waskyra werden zowel *in vitro* als *in vivo* beoordeeld. Vanwege het ontwerp van de WAS lentivirale vector (LVV) en de afhankelijkheid van co-expressie van andere interacterende eiwitten wordt het WAS-eiwit niet overmatig tot expressie gebracht, zelfs niet bij grote aantallen vector-kopieën (VCN's). Er is dan ook geen toxiciteit als gevolg van overexpressie van eiwitten waargenomen.

Toxiciteitsonderzoeken werden *in vivo* uitgevoerd bij twee verschillende WAS ‘knock-out’-muismodellen die werden getransplanteerd met Lin-cellen die waren getransduceerd met WAS-LVV. Deze onderzoeken wezen op normale engraftment, differentiatie en enting van lymfoïde weefsels zonder negatieve klinische tekenen, mortaliteit en geen pathologische veranderingen in verband met de integratie van WAS-LVV. In geen van beide modellen traden toxiciteit of toename van de tumorgenese op.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dimethylsulfoxide
Natriumchloride
Humaan albumine-oplossing

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

6 maanden.

Na ontdooiing maximaal 2 uur bij kamertemperatuur (20 °C-25 °C). Voor producten die zijn geformuleerd bij 2×10^6 cellen/ml, mag de maximale tijd bij kamertemperatuur 45 minuten zijn.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Infuuszakken met Waskyra moeten worden bewaard in de dampfase van vloeibare stikstof (< -130 °C) en moeten bevroren blijven totdat de patiënt klaar is voor de behandeling om ervoor te zorgen dat er levensvatbare cellen worden toegediend aan de patiënt.

Bewaar de infuuszak(zak) in de metalen cassette(s). Open de buitenzak pas als de infuuszak is ontdooid. Na ontdooien niet opnieuw invriezen.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Infuuszak(ken) van 50 ml van ethyleenvinylacetaat (EVA) met twee beschikbare spikepoorten, verpakt in een buitenzak van EVA die in een metalen cassette is geplaatst.

Waskyra wordt van de productiefaciliteit naar de opslagruimte van de behandelinstelling vervoerd in een cryoshipper, die meerdere metalen cassettes kan bevatten die voor één patiënt bestemd zijn.

Elke metalen cassette bevat één infuuszak met Waskyra.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Waskyra moet binnen de instelling worden vervoerd in gesloten, breekvrije, lekvrije containers.

- Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde humane bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Waskyra hanteren, moeten passende voorzorgsmaatregelen nemen (handschoenen, beschermende kleding en oogbescherming dragen) om mogelijke overdracht van infectieziekten te voorkomen.
- Waskyra moet te allen tijde worden bewaard bij $< -130\text{ °C}$ totdat de inhoud van de zak wordt ontdooid voor infusie.

Definitie van de toe te dienen dosis

- Het infusievolume moet zorgvuldig worden bepaald aan de hand van de leeftijd en het gewicht van de patiënt. Wanneer de via infusie toe te dienen dosis Waskyra uit meer dan één zak bestaat, dient vóór de infusie te worden gecontroleerd of het door infusie toe te dienen volume geneesmiddel compatibel is met de aanbevolen dimethylsulfoxidelimiet, d.w.z. het totale toegediende volume dimethylsulfoxide moet ongeveer $< 1\%$ van het geschatte plasmavolume van de patiënt blijven. Daarom moet het maximale toe te dienen volume Waskyra $< 20\%$ van het geschatte plasmavolume van de patiënt blijven (zie rubriek 4.4).

Vorbereiding voorafgaand aan toediening

- Het kan zijn dat een patiënt meerdere infuuszakken nodig heeft. Elke infuuszak wordt geleverd in een buitenzak, die zich in een metalen cassette bevindt.
- De infuuszak(ken) moet(en) in de metalen cassette(s) van de buitenzak worden bewaard in de dampfase van vloeibare stikstof bij $< -130\text{ °C}$ tot deze gereed is/zijn voor ontdooiing en infusie.
- Controleer of alle infuuszakken aanwezig zijn en ga na of de uiterste gebruiksdatum van elke infuuszak niet is verstreken.

Controles voorafgaand aan het ontdooien

- Haal de metalen cassette pas uit de cryogene opslag en ontdooi Waskyra pas als de patiënt klaar is voor de infusie. Het moment van ontdooiing van de infuuszak(ken) met Waskyra moet worden afgestemd op het moment van infusie. Bevestig vooraf de infusietijd en pas de begintijd van het ontdooien daarop aan, zodat de behandeling beschikbaar is voor infusie wanneer de patiënt gereed is.
- Open de metalen cassette en inspecteer vóór het ontdooien de buitenzak en de infuuszak op eventuele beschadigingen. Als een infuuszak beschadigd is, volg dan de lokale richtlijnen voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke oorsprong en neem onmiddellijk contact op met de vergunninghouder voor het in de handel brengen.
- Alvorens Waskyra te ontdooien, moet worden gecontroleerd of de identiteit van de patiënt overeenkomt met de unieke patiëntinformatie op de verpakkingsetiketten en op het batchinformatieblad (LIS). Waskyra is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik. Waskyra niet ontdooien of via infusie toedienen als de informatie op het patiënt-specifieke etiket op de infuuszak niet overeenkomt met de desbetreffende patiënt. Het totale aantal toe te dienen infuuszakken moet ook worden bevestigd aan de hand van de patiënt-specifieke informatie op het batchinformatieblad (LIS).

Ontdooien

- Haal de infuuszak voorzichtig uit de metalen cassette en ontdooi de infuuszak vervolgens in de afgesloten buitenzak bij 37 °C in een apparaat voor gecontroleerd ontdooien totdat er geen ijs meer zichtbaar is in de infuuszak.
- Na het ontdooien, moet de zak onmiddellijk uit het apparaat worden genomen. Om de levensvatbaarheid van het product te behouden wordt aanbevolen Waskyra onmiddellijk toe te dienen zodra het volledig ontdooid is. De toediening dient binnen 2 uur na ontdooiing voltooid te zijn.
- De buitenzak dient voorzichtig te worden geopend om de infuuszak eruit te nemen, die tot de infusie bij kamertemperatuur (20 °C-25 °C) moet worden bewaard. Masseer de infuuszak voorzichtig om de cellen te resuspenden. De inhoud van de infuuszak moet worden gecontroleerd op eventuele resterende zichtbare celaggregaten. Kleine klontjes van cellulair materiaal moeten door voorzichtig handmatig mengen uiteenvallen. De zak niet schudden.
- De infuuszak mag vóór de infusie niet worden gewassen, gecentrifugeerd, bemonsterd en/of geresuspendeerd in nieuwe media.
- Waskyra mag niet worden bestraald aangezien bestraling het product kan inactiveren.
- Als de behandelingsdosis van de patiënt bestaat uit meer dan één infuuszak, mag de volgende zak pas worden ontdooid nadat de inhoud van de voorgaande zak volledig via infusie is toegediend.

Toediening

- Waskyra moet worden toegediend als intraveneuze infusie via een centraal veneuze katheter volgens de standaardprocedures voor celtherapieproducten van de instelling.
- De aanbevolen toedieningsset bestaat uit een bloedtransfusieset, voorzien van een filter van 200 µm.
- De infusie van elke zak dient onder zwaartekracht en binnen 2 uur na ontdooiing plaats te vinden, met inbegrip van onderbrekingen tijdens de infusie, voor een maximaal behoud van levensvatbaarheid van het product.
- De maximale infusiesnelheid bedraagt 5 ml/kg/uur en de inhoud van elke zak moet binnen ongeveer 30 minuten via infusie worden toegediend.
- Wanneer meer dan één zak Waskyra nodig is, mag slechts één zak met geneesmiddel tegelijkertijd worden ontdooid.
- Patiënten die niet eerder aan dimethylsulfoxide zijn blootgesteld, moeten nauwlettend worden geobserveerd. Vitale functies (bloeddruk, hartslag en zuurstofverzadiging) en het optreden van symptomen moeten tot 3 uur na de infusie worden gecontroleerd.
- Spoel na afloop van de infusie al het in de infuuszak achtergebleven Waskyra en bijbehorende slangen met 0,9 %- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie om ervoor te zorgen dat zoveel mogelijk cellen via infusie aan de patiënt worden toegediend. Het infusievolume moet zorgvuldig worden bepaald aan de hand van de leeftijd en het gewicht van de patiënt.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

- Al het ongebruikte geneesmiddel en al het materiaal dat in contact is geweest met Waskyra (vast en vloeibaar afval), moet worden behandeld en afgevoerd als mogelijk besmettelijk afval overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong.

Te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling

- In geval van onbedoelde blootstelling moeten de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong in acht worden genomen. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Waskyra, moeten worden ontsmet met een geschikt ontsmettingsmiddel.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italië

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1996/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN
FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING
TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN
FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN
DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, lid 7, van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN
VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat Waskyra in elke lidstaat wordt gelanceerd, moet de vergunninghouder voor het in de handel brengen overeenstemming hebben bereikt met de nationale bevoegde instantie over de inhoud en de vorm van het voorlichtingsmateriaal voor ouders/verzorgers en beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg, de gegevens over het beperkte voorschrift en het formulier voor gecontroleerde toegang/toestemming voor het product, met inbegrip van communicatiemedia, distributiemodaliteiten en eventuele andere aspecten van het programma.

Het voorlichtingsmateriaal/de hulpmiddelen voor veiligheidsadvies voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg moeten de belangrijke risico's van Waskyra voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg benadrukken, met richtsnoeren over de wijze waarop de risico's tot een minimum kunnen worden beperkt, met inbegrip van het potentiële risico op leukemie/lymfoom of vaste orgaanmaligniteiten en de noodzaak om behandelde patiënten te monitoren op tekenen en symptomen van oncogene transformatie, leukemie of lymfoom of vaste orgaanmaligniteiten en de mogelijke risico's van mislukking van engraftment, en hen bewust maken van het belang van monitoring en follow-up op lange termijn.

Met betrekking tot ouders/verzorgers geeft het voorlichtingsmateriaal aan welke maatregelen er moeten worden genomen, wanneer en hoe er contact moet worden opgenomen met hun specialist in geval van bijwerkingen, eventuele symptomen of zorgen, hoe bijwerkingen van het geneesmiddel moeten worden gemeld en wat het belang is van regelmatige en langdurige controle.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in iedere lidstaat waar Waskyra in de handel wordt gebracht een systeem aanwezig is voor de controle van de distributie van dit middel dat verder gaat dan het controleniveau dat wordt gegarandeerd door standaard risicobeperkende maatregelen.

Er dient aan de volgende vereisten te worden voldaan voordat het product wordt voorgeschreven, vervaardigd, verstrekt en gebruikt:

- Waskyra zal alleen verkrijgbaar zijn via behandelinstellingen die door de vergunninghouder voor het in de handel brengen gekwalificeerd zijn om de traceerbaarheid van de cellen van de patiënt en het vervaardigde geneesmiddel tussen het behandelcentrum en de productielocatie te waarborgen.
- Waskyra wordt toegediend in een gespecialiseerd transplantatiecentrum en door artsen met eerdere ervaring in de behandeling van patiënten met het Wiskott-Aldrich-syndroom en het gebruik van autologe CD34⁺-gebaseerde ex-vivogentherapieproducten.
- Voordat de behandeling wordt gestart, is een ingevuld producttoestemmingsformulier vereist.
- De behandelinstellingen worden in voorkomend geval in samenwerking met de nationale gezondheidsinstanties geselecteerd.
- De beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg zullen in het kader van het kwalificatieproces van de instelling een opleiding krijgen over het voorlichtingsmateriaal/de instrumenten voor veiligheidsadvies voor artsen.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
--------------	----------------

Interventioneel veiligheidsonderzoek na toelating (PASS): Om de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van Waskyra bij patiënten van 6 maanden en ouder met het Wiskott-Aldrich-syndroom (WAS) die een mutatie in het WAS-gen hebben voor wie hematopoëtische stamceltransplantatie geschikt is en voor wie er geen geschikte donor van humaan leukocytenantigeen-gematchte hematopoëtische stamcellen beschikbaar is, verder te karakteriseren, moet de vergunninghouder voor het in de handel brengen een interventioneel onderzoek na toelating uitvoeren en de resultaten ervan indienen, overeenkomstig een overeengekomen protocol.	Definitieve landspecifieke aanbevelingen (CSR): 31 december 2046
---	---

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

METALEN CASSETTE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Waskyra $2-10 \times 10^6$ cellen/ml dispersie voor infusie
etuvetidigene autotemcel (CD34⁺-cellen)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Dit medicijn bevat menselijke bloedcellen.

Elke patiënt-specifieke infuuszak bevat etuvetidigene autotemcel in een batch-afhankelijke concentratie van een autologe met CD34⁺-cellen verrijkte populatie die hematopoëtische stam- en voorlopercellen (HSPC) bevat die *ex vivo* zijn getransduceerd met behulp van een lentivirale vector die het gen voor het humane Wiskott-Aldrich-syndroom (WAS-gen) codeert.

Elke infuuszak van 10-20 ml bevat $2-10 \times 10^6$ cellen/ml

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook dimethylsulfoxide, humane albumineoplossing en natriumchloride. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor infusie

1 infuuszak van 10-20 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Houdbaarheid na ontdooiing: 2 uur bij kamertemperatuur (20 °C-25 °C)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren (beneden -130 °C). Bewaar de infuuszak in de metalen cassette tot deze klaar is voor ontdooiing en toediening. Open de buitenzak pas als de infuuszak is ontdooid. Na ontdooiing niet opnieuw invriezen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1996/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

DIN:
COI-ID:
SEC:
Batch:
ID van de infuuszak:

Zie het batchinformatieblad voor het aantal infuuszakken en CD34⁺-cellen per zak voor deze patiënt.

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENZAK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Waskyra $2-10 \times 10^6$ cellen/ml dispersie voor infusie
etuvetidigene autotemcel (CD34⁺-cellen)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Dit medicijn bevat menselijke bloedcellen.

Elke patiënt-specifieke infuuszak bevat etuvetidigene autotemcel in een batchafhankelijke concentratie van een autologe met CD34⁺-cellen verrijkte populatie die hematopoëtische stam- en voorlopercellen (HSPC) bevat die *ex vivo* zijn getransduceerd met behulp van een lentivirale vector die het gen voor het humane Wiskott-Aldrich-syndroom (WAS-gen) codeert.

Elke infuuszak van 10-20 ml bevat $2-10 \times 10^6$ cellen/ml

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook dimethylsulfoxide, humane albumineoplossing en natriumchloride.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor infusie

Eén infuuszak van 10-20 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

Houdbaarheid na ontdooiing: 2 uur bij kamertemperatuur (20 °C-25 °C)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren (beneden -130 °C). Bewaar de infuuszak in de metalen cassette tot deze klaar is voor ontdooiing en toediening. Open de buitenzak pas als de infuuszak is ontdooid. Na ontdooiing niet opnieuw invriezen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit medicijn bevat menselijke bloedcellen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italië

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1996/001

13. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

DIN:
COI-ID:
SEC:
Batch:
ID van de infuuszak:

Zie het partijinformatieblad voor het aantal infuuszakken en CD34⁺-cellen per zak voor deze patiënt.

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

**MINIMALE GEGEVENS DIE OP KLEINE PRIMAIRE VERPAKKINGSEENHEDEN
MOETEN WORDEN VERMELD**

INFUUSZAK

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Waskyra 2-10 × 10⁶ cellen/ml dispersie voor infusie
etuvetidigene autotemcel (CD34⁺-cellen)
Intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

Houdbaarheid na ontdooiing: 2 uur bij kamertemperatuur (20 °C-25 °C)

4. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Batch:
DIN:
SEC:
ID van de infuuszak:
COI-ID

Zie het partijinformatieblad voor het aantal infuuszakken en CD34⁺-cellen per zak voor deze patiënt.

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10-20 ml celdispersie per zak.

6. OVERIGE

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

**GEGEVENS DIE OP HET PARTIJINFORMATIEBLAD MOETEN WORDEN VERMELD
DAT MET ELKE ZENDING VOOR ÉÉN PATIËNT WORDT MEEGELEVERD**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Waskyra 2-10 × 10⁶ cellen/ml dispersie voor infusie
etuvetidigene autotemcel (CD34⁺-cellen)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Een autologe met CD34⁺-cellen verrijkte populatie die hematopoëtische stam- en voorlopercellen (HSPC) bevat die *ex vivo* zijn getransduceerd met behulp van een lentivirale vector die het gen voor het humane Wiskott-Aldrich-syndroom (WAS-gen) codeert.

3. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID, EN DOSIS VAN HET GENEESMIDDEL

INFORMATIE OVER GELEVERDE BATCH(ES)

De zending bevat de volgende batch(es):

Batchnummer	ID van de infuuszak:	Volume van dispersie voor infusie (ml)	Sterkte (x 10 ⁶ cellen/ml)	Totaal CD34 ⁺ -cellen (x 10 ⁶)	Uiterste gebruiksdatum (DD-MMM-JJJJ)

Totaal aantal zakken:

Totaal aantal CD34⁺-cellen (x 10⁶):

De geleverde dosis (berekend op basis van het gewicht van de patiënt op het moment van de celafname) is:

× 10⁶ CD34⁺-cellen/kg

De minimale aanbevolen toe te dienen dosis Waskyra is 7 × 10⁶ CD34⁺-cellen/kg. In klinische studies zijn doses tot 31 × 10⁶ CD34⁺-cellen/kg toegediend.

De dosis die via infusie wordt toegediend, wordt door de behandelend arts vastgesteld op basis van het totale aantal geleverde CD34⁺-cellen, het gewicht van de patiënt op het moment van de behandeling en het feit dat een gebruikte zak in zijn geheel moet worden toegediend.

Wanneer meer dan één zak met Waskyra nodig is, moet vóór de infusie worden gecontroleerd of het volume geneesmiddel dat via infusie wordt toegediend verenigbaar is met de aanbevolen DMSO-limiet. Dat wil zeggen dat het totale toegediende volume DMSO < 1 % van het geschatte plasmavolume van de patiënt moet blijven.

Het maximale volume Waskyra dat wordt toegediend moet daarom < 20 % van het geschatte plasmavolume van de patiënt te blijven.

4. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

5. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

Bewaar dit document en houd het bij de hand tijdens de voorbereiding van de toediening van Waskyra

Uitsluitend voor autoloog gebruik.

6. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

INSTRUCTIES VOOR BEWARING EN GEBRUIK

Bewaren in de vriezer en bevroren transporteren (beneden -130 °C). Bewaar de infuuszak in de metalen cassette tot deze klaar is voor ontdooiing en toediening. Open de buitenzak pas als de infuuszak is ontdooid. Na ontdooiing niet opnieuw invriezen.

Houdbaarheid: 6 maanden bij beneden -130 °C. Houdbaarheid na ontdooiing: 2 uur bij kamertemperatuur (20 °C-25 °C)

7. UITERSTE GEBRUIKSDATUM EN ANDERE PARTIJSPECIFIEKE INFORMATIE

De informatie wordt weergegeven in rubriek 3 van de tabel hierboven.

8. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit medicijn bevat menselijke bloedcellen. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

9. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

COI-ID:

Gewicht bij de eerste verzameling (kg):

DIN:

SEC:

10. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italië

11. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/25/1996/001

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt of verzorger

Waskyra 2-10 × 10⁶ cellen/ml dispersie voor infusie etuvetidigene autotemcel

▼ Dit medicijn is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hierbij helpen door het te melden als u een bijwerking ervaart. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u (of uw kind) dit medicijn gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Uw arts of verpleegkundige zal u een patiëntenkaart geven. Hierin staat belangrijke veiligheidsinformatie over uw behandeling met Waskyra. Lees deze zorgvuldig door en volg de instructies op.
- Draag de patiëntenkaart altijd bij u en laat deze altijd zien aan de arts of verpleegkundige wanneer u deze ziet of als u naar het ziekenhuis gaat.
- De informatie in deze bijsluiter is bestemd voor u of uw kind, maar in de bijsluiter wordt alleen 'u' vermeld.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Waskyra en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit medicijn niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit medicijn toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit medicijn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Waskyra en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?

Waskyra is een medicijn voor gentherapie dat de werkzame stof etuvetidigene autotemcel bevat. Het werkt door een gen aan het lichaam af te geven om een fout in het gen te herstellen. Dit medicijn wordt speciaal voor u gemaakt uit uw eigen bloedvormende cellen.

Waskyra wordt gebruikt voor het behandelen van een ernstige ziekte dat het Wiskott-Aldrich-syndroom (WAS) wordt genoemd. Het wordt gebruikt bij mensen van 6 maanden en ouder met een verandering in het WAS-gen voor wie een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSC-transplantatie) mogelijk is en voor wie er geen goede match van een familielid is om hematopoëtische stamcellen te doneren voor een transplantatie. Hematopoëtische stamcellen zijn onrijpe cellen die zich kunnen ontwikkelen tot alle soorten bloedcellen. Waaronder witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes (cellen die bloed helpen stollen).

Mensen met WAS hebben een verandering (mutatie) in het gen dat ervoor zorgt dat het WAS-eiwit wordt gemaakt. Het WAS-eiwit helpt witte bloedcellen te verplaatsen en goed te werken om infecties aan te vallen. Het WAS-eiwit helpt ook bij het goed vormen van bloedplaatjes om bloedingen te stoppen. Een verandering in het gen zorgt voor een kapot of missend WAS-eiwit. Dit kan zorgen voor levensbedreigende complicaties. Zoals bloedingen en infecties.

Waskyra wordt gemaakt met uw eigen hematopoëtische stamcellen die in een laboratorium met behulp van een virus worden aangepast (gemodificeerd). Dit virus is aangepast zodat het zich niet in het

lichaam kan verspreiden, maar wel een goede kopie van het WAS-gen in de hematopoëtische stamcellen kan afgeven. De aangepaste hematopoëtische stamcellen worden via infusie (indruppeling) aan de patiënt teruggegeven. Ze kunnen bloedcellen aanmaken die het WAS-eiwit kunnen maken. Dit zal waarschijnlijk de ziekte verbeteren.

Heeft u vragen over de werking van Waskyra of wilt u weten waarom dit medicijn aan u is voorgeschreven? Neem dan contact op met uw arts.

2. Wanneer mag u dit medicijn niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit medicijn niet toegediend krijgen?

- als u allergisch bent voor een van de stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Denkt u dat u misschien allergisch bent? Neem dan contact op met uw arts
- als u eerder gentherapie op basis van bloedstamcellen of een allogene HSC-transplantatie met aanwijzingen voor restcellen van de donor heeft gehad.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

Voordat u Waskyra krijgt toegediend

zal de arts:

- uw longen, hart, nieren, lever, hersenen, huid, schildklier en vitale functies (zoals uw bloeddruk) controleren. Voor de behandeling is een algemene medische beoordeling nodig;
- kijken naar tekenen van infectie. Alle infecties moeten worden behandeld voordat Waskyra aan u wordt toegediend;
- controleren op een infectie met hepatitis B, hepatitis C, humaan T-cel-lymfotroop virus (HTLV), hiv of mycoplasma. Heeft u op dat moment een infectie met een van deze ziekteverwekkers? Dan kan uw behandeling met Waskyra worden uitgesteld of geweigerd;
- uw beenmerg controleren om er zeker van te zijn dat u geen tekenen van leukemie of myelodysplasie heeft (een ziekte waarbij uw beenmerg te weinig gezonde bloedcellen of bloedplaatjes aanmaakt). Heeft u tekenen van deze ziekten? Dan krijgt u misschien geen behandeling met Waskyra.

Voór de behandeling met Waskyra

- Voordat Waskyra aan u wordt toegediend, wordt het medicijn getest om er zeker van te zijn dat er geen bacteriën zijn die kunnen zorgen voor een infectie, omdat er een theoretische kans op infectie bestaat. De artsen en verpleegkundigen zullen tijdens de infusie controleren op tekenen van infectie. Zoals koorts, koude rillingen, zweten, moe zijn, keelpijn enzovoorts. Deze klachten zullen worden behandeld als dat nodig is. Neem contact op met uw arts als u last krijgt van deze tekenen en klachten.

Wanneer Waskyra aan u wordt toegediend

- Informatie over op cellen gebaseerde medicijnen, zoals Waskyra, moet 30 jaar in het ziekenhuis worden bewaard. Uw naam en het batchnummer van het Waskyra dat aan u is toegediend worden bewaard.

Na de behandeling met Waskyra

- Na de toediening van Waskyra wordt u gecontroleerd met behulp van regelmatige bloedonderzoeken. Waaronder de meting van antilichamen (immunoglobulinen) in het bloed.

Als de hoeveelheid antilichamen laag is, heeft u mogelijk immunoglobulinesubstitutie therapie nodig. Uw arts zal dit met u bespreken als dat nodig is.

- U kunt medicijnen tegen infecties (bacterieel, schimmels, virus) krijgen om infecties te voorkomen en te behandelen. Vooral tijdens de neutropene periode na conditionering. Tijdens de ziekenhuisopname moeten maatregelen voor infectiebestrijding en isolatieprocedures worden toegepast volgens de lokale voorschriften.
- Elke week wordt gemeten hoeveel van het cytomegalovirus, het Epstein-Barr-virus, het herpes simplex-virus en het adenovirus erin uw bloed zit. Dit is nodig tot de 90e dag van de behandeling. Na meerdere keren een negatief resultaat, kan de tijd tussen de onderzoeken na de 90e dag worden verlengd. Test u positief op het cytomegalovirus? Dan wordt een preventieve therapie met ganciclovir, valganciclovir of foscarnet toegediend volgens de lokale voorschriften.
- U kunt na conditionering en infusie met Waskyra voor een paar weken een ernstige daling van het aantal cellen in het bloed hebben. Waaronder een ernstige daling van het aantal neutrofielen. U moet daarom minimaal 6 weken na infusie of tot herstel van hematopoëse en infecties die volgens standaardrichtsnoeren en medisch oordeel worden behandeld, regelmatig worden gecontroleerd door middel van een volledige bloedtelling. Krijgt u last van moe en zwak zijn, infecties en snel kneuzingen en bloedingen? Neem dan contact op met uw arts. Ondersteunende transfusie van bestraalde rode bloedcellen en bloedplaatjes moet worden gegeven op basis van medisch oordeel en de praktijk van de instelling.
- Er bestaat een kans dat de nieuwe cellen zich niet goed in uw lichaam nestelen en niet goed gaan werken na de infusie van Waskyra. Als het aantal neutrofielen blijft dalen, moet een groeifactor (granulocyten-koloniestimulerende factor) worden gegeven om herstel van het beenmerg te stimuleren. Of eerder op basis van een medisch oordeel. Blijft engraftment mislukken en blijft het aantal neutrofielen laag, ondanks het gebruik van granulocyten-koloniestimulerende factor? Dan wordt toediening van de niet-getransduceerde autologe reserve stamcellen (back-upstamcellen) aanbevolen.
- Na de behandeling kan u worden gevraagd om u maximaal 15 jaar te mogen volgen om een beter inzicht te krijgen in de langetermijneffecten van Waskyra.
- Heeft u een bloedtransfusie nodig vóór en na toediening van Waskyra? Dan moeten de bloedproducten die aan u worden toegediend worden bestraald. Dit betekent dat de witte bloedcellen (lymfocyten) worden verlaagd om de kans op een reactie op de transfusie zo klein mogelijk te maken. Uw arts zal u controleren op eventuele bloedtransfusiereacties.
- Het inbrengen van een nieuw gen in de stamcellen kan zorgen voor meer kans op bloedkanker zoals leukemie (kanker van de witte bloedcellen) en lymfoom (kanker van lymfocyten, witte bloedcellen die betrokken zijn bij het afweersysteem van het lichaam). Hoewel hier tot nu toe geen bewijs van is in de klinische studies, blijft dit mogelijk door de aard van het medicijn. Na de behandeling zal uw arts u controleren op eventuele tekenen van leukemie of lymfoom of kwaadaardige tumoren in solide organen.
- Waskyra wordt gemaakt met behulp van delen van een virus, die zo zijn veranderd dat ze geen infectie kunnen veroorzaken. Dit kan zorgen voor een fout-positief resultaat bij hiv-onderzoeken. In geval van nood kunnen specifiekere onderzoeken worden gebruikt om hiv-infectie uit te sluiten.
- De werkzame stof in Waskyra kan tijdelijk worden uitgescheiden via uw bloed, sperma, moedermelk of lichaamsafval. Dit proces wordt uitscheiding genoemd. Na behandeling met Waskyra kunt u dus geen bloed, bloedbestanddelen (plasma), organen, weefsels of cellen meer doneren.

Als de behandeling met Waskyra niet kan worden afgemaakt

Het produceren van Waskyra kan mislukken als de hoeveelheid stamcellen die uit uw bloed worden verzameld niet genoeg is. Of als er problemen zijn met de bereiding van het medicijn nadat de stamcellen zijn verzameld. Er kan dan aan u worden gevraagd om het verzamelen van de stamcellen opnieuw te doen als dat mogelijk is. Of er wordt u een andere behandeling aangeboden.

Voordat Waskyra wordt toegediend, wordt een conditioneringsmiddel gegeven om cellen uit het beenmerg te verwijderen en ruimte te maken voor gen-gemodificeerde stamcellen in Waskyra om zich in het beenmerg te nestelen (engraftment).

Kan Waskyra niet worden toegediend nadat u het conditioneringsmiddel heeft gekregen? Of slaan de gemodificeerde stamcellen in uw lichaam niet aan? Dan kan de arts u een infusie geven van noodcellen uit het eerder verzamelde monster met back-up stamcellen (zie ook rubriek 3, 'Hoe wordt dit medicijn toegediend?'). De noodcellen hebben niet het werkende WAS-gen toegevoegd en zullen niet het WAS-eiwit aanmaken. Voor meer informatie kunt u contact opnemen met uw arts.

De veiligheid en werkzaamheid van Waskyra bij patiënten jonger dan 6 maanden zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Waskyra kan niet worden toegediend aan patiënten jonger dan 6 maanden.

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Gebruikt u naast Waskyra nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan uw arts. Dit geldt ook voor medicijnen die u zonder recept kunt krijgen..

- U mag geen medicijnen voor hiv-infectie gebruiken vanaf minimaal 1 maand voordat u de mobilisatiemiddelen krijgt toegediend of bloedmonsters laat afnemen, tot minimaal 7 dagen na de infusie van Waskyra. Deze medicijnen kunnen namelijk invloed hebben op de productie en vroege werking van Waskyra.
- U mag 6 weken geen zogenaamde levende vaccins toegediend krijgen voordat u het conditioneringsmiddel krijgt ter voorbereiding op de behandeling met Waskyra. U mag ook geen levende vaccins krijgen na de behandeling terwijl uw immuunsysteem (het afweersysteem van het lichaam) aan het herstellen is.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Waskyra heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Zwangerschap en borstvoeding

Deze behandeling mag niet worden gegeven tijdens de zwangerschap door de mogelijke effecten van het conditioneringsmiddel. De effecten van Waskyra bij zwangere vrouwen zijn niet bekend. Neem contact op met uw arts over zwangerschap na toediening van Waskyra.

Bent u na behandeling met dit medicijn zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Bent u een vrouw die zwanger kan worden? Dan krijgt u een zwangerschapstest voordat u begint met de mobilisatie- en conditioneringsmiddelen om er zeker van te zijn dat u niet zwanger bent.

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Bent u een vrouw die zwanger kan worden of een man die een kind kan verwekken? Dan moet u vanaf het begin van de mobilisatiebehandeling en voor minimaal 6 maanden na toediening van Waskyra een anticonceptiemethode (voorbehoedsmiddelen) gebruiken die goed werkt. Bespreek met uw arts welke anticonceptiemethoden goed zijn.

Borstvoeding

Borstvoeding moet tijdens de conditionering worden gestopt door de mogelijke effecten van het conditioneringsmiddel. Het is niet bekend of de bestanddelen van Waskyra in de moedermelk terecht kunnen komen.

Uw arts zal het voordeel van borstvoeding voor uw baby en de nadelen van de mogelijke risico's van behandeling met u bespreken.

Vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen

Nadat u het conditioneringsmiddel heeft gehad, kan het voor u misschien niet mogelijk zijn om zwanger te worden of om een kind te verwekken. Bespreek uw opties met uw arts voordat u met de behandeling begint. Een van de opties is bijvoorbeeld het opslaan van voortplantingsmateriaal (bijvoorbeeld eicellen, zaadcellen) voor gebruik op een later tijdstip.

Waskyra bevat natrium en dimethylsulfoxide (DMSO)

Dit medicijn bevat 35 tot 560 mg natrium (hoofdbestanddeel van keukenzout) per dosis. Dit is gelijk aan 2 % tot 28 % van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium via de voeding voor een volwassene. De aanbevolen maximale inname van 2 g natrium per dag bij volwassenen moet naar beneden worden bijgesteld op basis van de energiebehoeften van kinderen ten opzichte van die van volwassenen.

Dit medicijn bevat 55 mg/ml DMSO (een stof die wordt gebruikt om ingevroren cellen te bewaren) die plotselinge, ernstige allergische reacties kan veroorzaken. De arts of verpleegkundige moet u heel goed in de gaten houden op reacties tijdens de infusie en na de infusie om het uur, voor 3 uur lang.

3. Hoe wordt Waskyra gemaakt en toegediend?

Omdat Waskyra uit uw eigen hematopoëtische stamcellen wordt gemaakt, wordt uw bloed ongeveer 2 tot 3 maanden vóór de behandeling verzameld om het medicijn te kunnen produceren. De stamcellen kunnen worden verzameld uit uw bloed dat uit een ader wordt afgenomen. Neem contact op met uw arts voor meer informatie.

Wanneer stamcellen uit het bloed worden verzameld:

- U krijgt 2 soorten medicijnen toegediend voordat u Waskyra krijgt toegediend:
 - **mobilisatiemiddel** om de bloedstamcellen te verplaatsen van het beenmerg naar de bloedsomloop
 - **conditioneringsmiddelen** om ruimte in het beenmerg te maken voor de nieuwe stamcellen die u krijgt

Zie de bijsluiter van deze medicijnen voor meer informatie.

(Zie rubriek 3 'Hoe wordt dit medicijn toegediend' en rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen' voor meer informatie over deze medicijnen, waaronder mogelijke bijwerkingen).

- De bloedstamcellen worden verzameld met een tijdelijk geplaatste centraal-veneuze katheter. Een centraal-veneuze katheter is een dun, flexibel buisje dat door een arts in een grote ader

wordt ingebracht om toegang te krijgen tot uw bloedbaan. Voordat u begint met de conditionerende behandeling, wordt een andere katheter geplaatst om infusie van Waskyra en andere medicijnen en bloedafname voor onderzoeken mogelijk te maken. Er kunnen bijwerkingen optreden wanneer een katheter wordt ingebracht. Zoals infecties en bloedingen. Niet iedereen krijgt met deze bijwerkingen te maken. De arts en verpleegkundigen houden eventuele complicaties goed in de gaten.

- U krijgt eerst een mobilisatiemiddel om de bloedstamcellen te verplaatsen van het beenmerg naar de bloedsomloop (zie rubriek 2, ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?’).
- De bloedstamcellen kunnen vervolgens worden verzameld door een machine die bloedcomponenten scheidt (aferesemachine). Het kan meer dan 1 dag duren voordat er genoeg bloedstamcellen zijn verzameld voor de productie van Waskyra.

De verzamelde stamcellen uit het bloed worden onderverdeeld in:

- Het back-upmonster. Dit zal worden ingevroren en opgeslagen zodat het als noodstamcellen kan worden gegeven als Waskyra niet kan worden toegediend of niet werkt (zie ‘Wanneer de behandeling met Waskyra niet kan worden afgemaakt’ in rubriek 2).
- Het behandelingsmonster. Dit zal aan de fabrikant worden gegeven om Waskyra te maken door een werkende kopie van het WAS-gen in de stamcellen in het monster in te brengen.

Hoe krijgt u Waskyra toegediend?

- Waskyra wordt toegediend in een gekwalificeerd behandelingscentrum en door artsen die zijn opgeleid in het gebruik van dit type medicijn.
- Waskyra wordt toegediend door een indruppeling (infusie) in een ader (intraveneus) via een centraal-veneuze katheter. Er wordt mogelijk meer dan 1 zak met medicijn toegediend.
- De artsen zullen controleren of op alle Waskyra-infuuszakken is aangegeven dat ze zijn gemaakt uit uw eigen monster.
- Waskyra is een eenmalige behandeling. Deze behandeling zal u niet opnieuw worden gegeven.

Wanneer	Wat gebeurt er	Waarom
Ongeveer 2 maanden vóór de infusie met Waskyra	Mobilisatiemiddelen worden voor 4 tot 6 dagen toegediend door een injectie onder de huid (subcutane injectie).	Om de bloedstamcellen te verplaatsen van het beenmerg naar de bloedstroom
Ongeveer 2 maanden vóór de infusie met Waskyra	Gemobiliseerd bloed wordt binnen 2 tot 3 dagen verzameld	Om bloedstamcellen te verkrijgen om Waskyra te maken. Een deel van de verzamelde stamcellen zal apart worden bewaard, om als noodcellen te worden gebruikt als dat nodig is.
Ongeveer 3 weken vóór de infusie met Waskyra	Een medicijn met de naam rituximab wordt 1 keer via de katheter in een ader toegediend	Om het aantal witte bloedcellen te verminderen die antilichamen aanmaken die op uw lichaam gericht zijn, en om gen-gecorrigeerde cellen te

		helpen aanmaken na infusie van Waskyra
5 dagen vóór de infusie met Waskyra	2 conditioneringsmiddelen (busulfan en fludarabine) worden voor 2 tot 3 dagen in een ziekenhuis via de katheter in een ader toegediend	Om het beenmerg voor te bereiden op behandeling. Deze medicijnen vernietigen cellen in het beenmerg, zodat ze kunnen worden vervangen door de gen-gecorrigeerde cellen in Waskyra
15 tot 30 minuten vóór de infusie met Waskyra	Er kan een medicijn dat antihistaminicum heet worden gegeven	Om te zorgen dat u geen allergische reactie op de infusie krijgt.
Start van de infusie met Waskyra	Waskyra wordt toegediend via indruppeling (infusie) in een ader. Dit vindt plaats in een ziekenhuis en duurt ongeveer 30 minuten per infuuszak. Het aantal zakken verschilt per patiënt.	Om stamcellen in de bloedstroom te injecteren die het juiste WAS-gen bevatten, waardoor deze aan uw beenmerg worden afgegeven
Na de infusie met Waskyra	U blijft ongeveer 4 tot 8 weken in het ziekenhuis	Om te herstellen. U wordt gecontroleerd om te kijken of de behandeling werkt en eventuele bijwerkingen kunnen worden behandeld totdat de arts zeker weet dat het voor u veilig is om het ziekenhuis te verlaten

4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de klinische studies met Waskyra zijn geen bijwerkingen door het medicijn zelf gezien. De procedures en medicijnen die nodig zijn om Waskyra te krijgen, in combinatie met uw ziektestatus, kunnen echter bijwerkingen hebben. Niet iedereen krijgt daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen waarvoor u meteen om medische hulp moet vragen

Neem meteen contact op met een arts als u last krijgt van een van de volgende bijwerkingen (deze kunnen ernstig zijn):

Een combinatie van een aantal van de volgende klachten: koorts (hoger dan 38 °C), koude rillingen, hoesten, kortademig zijn, snelle hartslag, in de war zijn, een zeer onwel gevoel. Dit kan wijzen op ernstige infecties (waaronder Aspergillus-infectie), sepsis (waaronder Pseudomonas-sepsis) of aspiratiepneumonie. Neem onmiddellijk contact op met een arts.

Ongewone kneuzingen of bloedingen, bleke huid, heel erg moe zijn, in de war zijn, minder plassen of zwelling van de benen/enkels kunnen wijzen op bloedstolsels in kleine bloedvaten, zogenaamde trombotische microangiopathie. Neem onmiddellijk contact op met een arts.

Een combinatie van maagpijn/buikpijn, zwelling, plotselinge gewichtstoename, gele verkleuring van de huid of ogen (geelzucht) en donkere plas wijst op een ernstige leverziekte (veno-occlusieve leverziekte) die kan optreden na toediening van conditioneringsmiddelen. Neem onmiddellijk contact op met een arts.

Bloeding in het bovenste deel van het maag-darmkanaal: overgeven van bloed of materiaal dat lijkt op koffiedik; zwarte, teerachtige poep; zich flauw voelen of duizelig zijn. Neem onmiddellijk contact op met een arts.

Ernstige overgevoeligheidsreacties (allergische reacties) die kunnen bestaan uit shock: huiduitslag of netelroos, jeuk, blozen, zwelling van de lippen, het gezicht, de tong of de keel, piepende ademhaling of moeite met ademen, duizelig zijn of flauwvallen. Neem onmiddellijk contact op met een arts.

Transfusiereactie (tijdens of na een transfusie): koorts of koude rillingen, kortademig zijn, pijn op de borst/rug, donkere plas. Neem onmiddellijk contact op met een arts.

Andere bijwerkingen (vermeld per frequentie, te beginnen met de meest voorkomende)

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

Stomatitis (pijn of zweren in de mond)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

Influenza (griep)

Urineweginfecties

Neutropenie (weinig witte bloedcellen)

Anemie (weinig rode bloedcellen)

Buikpijn

Hemorragische diarree (bloederige diarree)

Overgeven

Netelroos

Shock

Zwelling van de lippen

Aften (mondzweren)

Erytheem (roodheid van de huid)

Pyrexie (koorts)

Slijmvliesontsteking (ontsteking van het mondslijmvlies, neus/keel of darm)

Meer leverenzymen (verhoogde leverenzymwaarden gezien bij bloedonderzoek)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, helpt u ons om meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit medicijn.

5. Hoe bewaart u dit medicijn?

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen.

Aangezien dit medicijn in een ziekenhuis wordt toegediend, is het ziekenhuis verantwoordelijk voor de juiste manier van bewaring van het medicijn vóór en tijdens het gebruik, en voor de juiste verwijdering ervan.

Houd dit medicijn buiten het zicht en bereik van kinderen.

Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de buitenverpakking en de etiketten op de infuuszakken.

Gebruik dit medicijn niet als de infuuszak beschadigd is of lekt.

Bewaren beneden -130 °C. Ontdooi het product niet totdat het klaar is voor gebruik. Na ontdooiing bewaren bij kamertemperatuur (20 °C-25 °C) en binnen 2 uur gebruiken. Voor producten die zijn geformuleerd bij 2×10^6 cellen/ml, mag de maximale tijd bij kamertemperatuur 45 minuten zijn. Niet opnieuw invriezen.

Bewaar de infuuszak(ken) in de metalen cassette(s) tot het ontdooien.

Open de buitenzak pas als de infuuszak is ontdooit.

Al het ongebruikte medicijn of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke oorsprong.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit medicijn?

De werkzame stof in dit medicijn is etuvetidigene autotemcel en bestaat uit uw eigen stamcellen die werkende kopieën van het WAS-gen bevatten.

Elke patiënt-specifieke infuuszak met Waskyra bevat $2-10 \times 10^6$ cellen/ml levensvatbare met CD34⁺-cellen verrijkte celpopulatie in een batch-afhankelijke concentratie.

De andere stoffen in dit medicijn zijn dimethylsulfoxide (DMSO), natriumchloride en humaanalbumineoplossing (zie rubriek 2, 'Waskyra bevat natrium en DMSO').

Dit medicijn bevat genetisch gemodificeerde menselijke bloedcellen.

Hoe ziet Waskyra eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Waskyra-dispersie voor infusie is een heldere tot een beetje troebele, kleurloze tot gele of roze dispersie van cellen.

Waskyra wordt geleverd in een of meer infuuszakken van 50 ml van ethyleenvinylacetaat (EVA) met 10-20 ml dispersie voor infusie. Elke infuuszak met 2 beschikbare spikepoorten wordt verpakt in een buitenzak van EVA die in een metalen cassette is geplaatst.

Waskyra wordt van de productiefaciliteit naar de opslagruimte van de behandelinstelling vervoerd in een cryoshipper, die meerdere metalen cassettes kan bevatten die voor één patiënt bestemd zijn. Elke metalen cassette bevat één infuuszak met Waskyra.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rome
Italië

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit medicijn is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Het is belangrijk dat u vóór toediening van Waskyra alle informatie over deze procedure leest.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Waskyra moet binnen de instelling worden vervoerd in gesloten, breekvrije, lekvrije containers.

- Dit geneesmiddel bevat genetisch gemodificeerde menselijke bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Waskyra hanteren, moeten passende voorzorgsmaatregelen nemen (handschoenen, beschermende kleding en oogbescherming dragen) om mogelijke overdracht van infectieziekten te voorkomen.
- Waskyra moet te allen tijde worden bewaard bij beneden -130 °C totdat de inhoud van de zak wordt ontdooid voor infusie.
- Het totale aantal toe te dienen infuuszakken moet ook worden bevestigd aan de hand van de patiënt-specifieke informatie op het batchinformatieblad (LIS).

Bepalen van de toe te dienen dosis

- Het infusievolume moet zorgvuldig worden bepaald aan de hand van de leeftijd en het gewicht van de patiënt. Wanneer de via infusie toe te dienen dosis Waskyra uit meer dan één zak bestaat, dient vóór de infusie te worden gecontroleerd of het door infusie toe te dienen volume geneesmiddel compatibel is met de aanbevolen dimethylsulfoxide-limiet, d.w.z. het totale toegediende volume dimethylsulfoxide moet ongeveer < 1 % van het geschatte plasmavolume van de patiënt blijven. Daarom moet het maximale toe te dienen volume Waskyra < 20 % van het geschatte plasmavolume van de patiënt blijven.

Bereiding voorafgaand aan toediening

- Het kan zijn dat een patiënt meerdere infuuszakken nodig heeft. Elke infuuszak wordt geleverd in een buitenzak, die zich in een metalen cassette bevindt.
- De infuuszak(ken) moet(en) in de metalen cassette(s) van de buitenzak worden bewaard in de dampfase van vloeibare stikstof bij < -130 °C tot deze gereed is/zijn voor ontdooiing en infusie.
- Controleer of alle infuuszakken aanwezig zijn en ga na of de uiterste gebruiksdatum van elke infuuszak niet is verstreken met behulp van het bijbehorende batchinformatieblad.

Controles voorafgaand aan het ontdooien

- Haal de metalen cassette pas uit cryogene opslag en ontdooi Waskyra pas als de patiënt klaar is voor de infusie. Het moment van ontdooiing van de infuuszak(ken) met Waskyra moet worden afgestemd op het moment van infusie. Bevestig vooraf de infusetijd en pas de begintijd van het ontdooien daarop aan, zodat Waskyra klaar is voor infusie wanneer de patiënt gereed is.

- Open de metalen cassette en inspecteer vóór het ontdooien de buitenzak en de infuuszak op eventuele beschadigingen. Als een infuuszak beschadigd is, volg dan de lokale voorschriften voor de verwerking van afval van materiaal van menselijke oorsprong en neem onmiddellijk contact op met de vergunninghouder voor het in de handel brengen.
- Alvorens Waskyra te ontdooien, moet worden gecontroleerd of de identiteit van de patiënt overeenkomt met de unieke patiëntinformatie op de verpakkingsetiketten. Waskyra is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik. Waskyra niet ontdooien of via infusie toedienen als de informatie op het patiënt-specifieke etiket op de infuuszak niet overeenkomt met de desbetreffende patiënt.

Ontdooien

Haal de infuuszak voorzichtig uit de metalen cassette en ontdooi de infuuszak vervolgens in de afgesloten buitenzak bij 37 °C in een apparaat voor gecontroleerd ontdooien totdat er geen ijs meer zichtbaar is in de infuuszak.

- Na het ontdooien, moet de zak onmiddellijk uit het apparaat worden genomen. Om de levensvatbaarheid van het product te behouden wordt aanbevolen Waskyra onmiddellijk toe te dienen zodra het volledig ontdooid is.
- De buitenzak dient voorzichtig te worden geopend om de infuuszak eruit te nemen, die tot de infusie bij kamertemperatuur (20 °C-25 °C) moet worden bewaard.
- Masseer de infuuszak voorzichtig om de cellen te resuspenderen. De inhoud van de infuuszak moet worden gecontroleerd op eventuele resterende zichtbare celaggregaten. Kleine klontjes van cellulair materiaal moeten door voorzichtig handmatig mengen uiteenvallen. De zak niet schudden.
- De infuuszak mag vóór de infusie niet worden gewassen, gecentrifugeerd, bemonsterd en/of geresuspendeerd in nieuwe media.
- Waskyra mag niet worden bestraald aangezien bestraling het product kan inactiveren.
- Als de behandelingsdosis van de patiënt bestaat uit meer dan één infuuszak, mag de volgende zak pas worden ontdooid nadat de inhoud van de voorgaande zak volledig via infusie is toegediend.

Toediening

- Waskyra moet worden toegediend als intraveneuze infusie via een centraal veneuze katheter volgens de standaardprocedures voor celtherapieproducten van de gekwalificeerde behandelinstelling.
- De aanbevolen toedieningsset bestaat uit een bloedtransfusieset, voorzien van een filter van 200 µm.
- De infusie van elke zak dient onder zwaartekracht en binnen 2 uur na ontdooiing plaats te vinden, met inbegrip van onderbrekingen tijdens de infusie, voor een maximaal behoud van levensvatbaarheid van het product.
- De maximale infusiesnelheid bedraagt 5 ml/kg/uur en de inhoud van elke zak moet binnen ongeveer 30 minuten via infusie worden toegediend.
- Wanneer meer dan één zak Waskyra nodig is, mag slechts één zak met geneesmiddel tegelijkertijd worden ontdooid.

- Patiënten die niet eerder aan dimethylsulfoxide (DMSO) zijn blootgesteld, moeten nauwlettend worden geobserveerd. Vitale functies (bloeddruk, hartslag en zuurstofverzadiging) en het optreden van klachten moeten tot 3 uur na de infusie worden gecontroleerd.
- Spoel na afloop van de infusie al het in de infuuszak achtergebleven Waskyra en bijbehorende slangen met 0,9 %- (9 mg/ml) natriumchlorideoplossing voor injectie om ervoor te zorgen dat zoveel mogelijk cellen via infusie aan de patiënt worden toegediend. Het infusievolume moet zorgvuldig worden bepaald aan de hand van de leeftijd en het gewicht van de patiënt.

Te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling

- In geval van onbedoelde blootstelling moeten de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong in acht worden genomen. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met Waskyra, moeten worden ontsmet met een geschikt ontsmettingsmiddel.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel

- Al het ongebruikte geneesmiddel en al het materiaal dat in contact is geweest met Waskyra (vast en vloeibaar afval), moet worden behandeld en afgevoerd als mogelijk besmettelijk afval overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong.