

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Waskyra $2-10 \times 10^6$ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Waskyra (etuvetidigenautotemcel) er en genmodifisert autolog CD34⁺-celleanriket populasjon som inneholder hematopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC) transdusert *ex vivo* ved hjelp av en lentiviral vektor som koder for det humane Wiskott-Aldrich syndrom-genet (WAS).

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hver pasientspesifikke infusjonspose med Waskyra inneholder etuvetidigenautotemcel i en batchavhengig konsentrasjon av en genmodifisert autolog CD34⁺-celleanriket populasjon.

Legemidlet er pakket i en eller flere infusjonsposer som til sammen inneholder en infusjonsdispersjon av $2-10 \times 10^6$ celler/ml levedyktig CD34⁺-celleanriket populasjon suspendert i en kryokonserverende løsning.

Hver pasientspesifikke infusjonspose inneholder 10 til 20 ml infusjonsvæske, dispersjon.

Den kvantitative informasjonen om legemidlet, inkludert den batchavhengige konsentrasjonen og antall infusjonsposer som skal administreres, er angitt i Lot informasjonsarket (LIS) som følger med legemidlet for behandling.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 3,5 mg natrium per ml og 55 mg dimetylsulfoksid (DMSO) per ml (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, dispersjon.

En klar til litt uklar, fargeløs til gul eller rosa dispersjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Waskyra er indisert til behandling av pasienter i alderen 6 måneder og eldre med Wiskott-Aldrichs syndrom (WAS) som har en mutasjon i WAS-genet, der hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSC) er aktuelt og der det ikke finnes noen egnet human leukocyttantigen (HLA)-matchet, beslektet hematopoietisk stamcelledonor.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Waskyra skal administreres ved et kvalifisert behandlingssenter av en lege med erfaring i hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) og som har fått opplæring i administrering og behandling av pasienter som behandles med legemidlet.

Før mobilisering, aferese og kondisjonering med redusert intensitet initieres, må det bekreftes at transplantasjon av hematopoietiske stamceller (HSC) er hensiktsmessig for pasienten.

Leger skal se preparatomtalene for legemidler som brukes til forbehandling, perifer blodmobilisering og kondisjonering, for å sikre egnet veiledning til pasienten.

Dosering

Waskyra er kun beregnet på autolog bruk og skal administreres én gang (se pkt. 4.4).

Behandlingen består av én enkelt dose til infusjon som inneholder en dispersjon av levedyktige CD34⁺-celler i én eller flere infusjonsposer.

Dosen med Waskyra som skal administreres, er definert ut fra pasientens kroppsvekt på infusjonstidspunktet.

Den minste anbefalte dosen er 7×10^6 CD34⁺ celler/kg kroppsvekt.

Det maksimale volumet av Waskyra som skal administreres, skal være < 20 % av pasientens estimerte plasmavolum (se pkt. 4.4 og pkt. 6.6).

Mer informasjon om dosering finnes i det medfølgende Lot informasjonsarket (LIS) Forbehandling og kondisjonering

Behandlende lege skal bekrefte at administrering av autolog HSPC-genterapi er klinisk hensiktsmessig for pasienten før rituksimab og kondisjonering påbegynnes (se pkt. 4.4).

Kondisjonering skal ikke påbegynnes før hele settet med infusjonsposer som utgjør Waskyra-dosen er mottatt og oppbevart på administrasjonsstedet, og det er bekreftet at reservesamlingen er tilgjengelig.

Mobilisering av perifert blod og aferese

De autologe CD34⁺-cellene isoleres fra mobilisert perifert blod. Dette oppnås ved hjelp av afereseprosedyre(r) etter mobilisering av perifert blod.

For å få CD34⁺-celler til produksjon av legemidler og til autolog reserve må pasientene gjennomgå mobilisering av hematopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC) med granulocyt-kolonistimuleringsfaktor (G-CSF) og plerixafor, etterfulgt av leukaferese.

Det anbefales å samle inn totalt 40×10^6 CD34⁺ -celler/kg for produksjon av legemidler. I tillegg til dette skal det samles inn minst 3×10^6 CD34⁺-celler/kg som autolog reserve. Reservecellene kan høstes enten gjennom aferese av mobilisert perifer blod eller benmargshøsting.

Forbehandling med Rituximab og kondisjoneringsregime med redusert intensitet

Busulfan og fludarabin er de anbefalte legemidlene for kondisjonering.

	Dager før behandlingsinfusjonen	Doseringsregime	Dose
--	------------------------------------	-----------------	------

Rituximab	Dag-22 (+/- 1 dag)	Infusjon av en enkeltdose i.v. Rituximab, et monoklonalt antistoff mot CD20, anbefales på dag - 22 (+/- 1 dag) før infusjon av Waskyra, med det formålet å tømme B-celler før behandling. Infusjonshastigheten er i samsvar med preparatomtalen (SmPC) For å redusere forekomsten av potensielle bivirkninger, skal Rituximab-infusjonen innledes med passende premedisinering med intravenøs infusjon av antihistaminer, paracetamol og steroider, i henhold til standard prosedyrer. Disse skal gjentas etter 6 timer.	375 mg/m ²
Busulfan	Dag 4 til dag 2	Pasientene vil motta doser av i.v. busulfan basert på kroppsvekt. Pasientene skal etter planen få totalt 8 doser, gitt hver 6. time fra dag - 4 til dag -2. Hvis AUC-målet på 48 000 ng/ml*t (± 10 %) ikke oppnås med 8 doser, kan ytterligere doser administreres. Doseringen vil bli avsluttet hvis AUC-målet nås før den åttende dosen. Dosejustering vil bli utført i henhold til PK-nivåene for busulfan for å oppnå målet om en kumulativ AUC på 48 000 ng/ml*t (± 10 %). Celleinfusjonen vil bli planlagt slik at det er en utvaskingstid på minst 24 timer fra siste dose med busulfan.	Startdosen av Busulfan er basert på pasientens vekt i henhold til følgende skjema: • 1 mg/kg/dose (< 9 kg); • 1,2 mg/kg/dose (9 – 16 kg); • 1,1 mg/kg/dose (> 16 – 23 kg); • 0,95 mg/kg/dose (> 23 – 34 kg); • 0,8 mg/kg/dose (> 34 kg). De påfølgende dosene av busulfan skal beregnes ut fra farmakokinetisk prøvetaking (PK) og justeres i henhold til dette. PK-analysen av busulfan skal utføres ved seriell blodprøvetaking før og etter infusjon av minst to separate doser, vanligvis den første og den femte dosen. Spesiell oppmerksomhet skal rettes mot doseringen av busulfan for å oppnå målet

			om en kumulativ AUC på 48 000 ng/ml*t ($\pm 10\%$). En dosejustering skal utføres hvis den totale forventede AUC viser et avvik på mer enn 10 % fra målet (total predikert AUC er $< 43\,200$ ng/ml*t eller $> 52\,800$ ng/ml*t). Antall doser av Busulfan kan reduseres hvis den kumulative forventede AUC er for høy.
Fludarabin	Dag -4 og dag -3	Fludarabin administreres intravenøst én gang daglig på dag -4 og dag -3. Infusjonshastigheten skal være i samsvar med preparatomtalen for fludarabin.	30 mg/m ² /dag

C=areal under kurven; IV=intravenøs; PK=farmakokinetisk; m²=kvadratmeter

Forebygging og behandling av infeksjoner under forbehandling

Profylaktisk og empirisk bruk av antiinfeksjonsmidler (bakterielle, sopp- og virusinfeksjoner) skal vurderes for å forebygge og behandle infeksjoner, spesielt i den nøytropeniske perioden etter kondisjonering (se pkt. 4.4). Smitteverntiltak og isolasjonsprosedyrer skal iverksettes under sykehusoppholdet i henhold til lokale standarder.

Premedisinering

Det anbefales å administrere antiallergiske legemidler, som intravenøs klorfeniramin, 15–30 minutter før infusjon av Waskyra, for å redusere muligheten for en allergisk reaksjon på infusjonen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Effekten av Waskyra er ikke studert hos pasienter > 65 år.

Pasienter som er seropositive for humant immunsviktivirus (hiv), hepatitt B-virus (HBV) eller hepatitt C-virus (HCV)

Effekten av Waskyra er ikke undersøkt hos pasienter med hiv-1, hiv-2, aktiv HBV eller aktiv HCV. Pasienter skal screenes for hiv-1, hiv-2, HBV og HCV og eventuelle andre infeksjøs agens i samsvar med lokale retningslinjer før innsamling av celler til produksjon.

Pasienter med alvorlige hematologiske lidelser

Effekten av Waskyra er ikke undersøkt hos pasienter med tegn på myelodysplasi, cytogenetiske forandringer som er karakteristiske for myelodysplastisk syndrom og akutt myeloid leukemi, eller andre alvorlige hematologiske lidelser. Behandling med Waskyra anbefales ikke til disse pasientene.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Waskyra hos pasienter < 6 måneder har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Waskyra er kun til intravenøs infusjon.

Før infusjon av Waskyra skal det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med de viktige, entydige pasientinformasjonen på etikettene på infusjonsposen(e) med Waskyra og den medfølgende dokumentasjonen. Når det er behov for mer enn én pose med Waskyra, skal bare én pose med legemiddel infunderes om gangen. Det totale antallet infusjonsposer som skal administreres, skal også bekreftes med den pasientspesifikke informasjonen på Lot informasjonsarket (LIS) (se pkt. 4.4).

Waskyra-infusjonen skal planlegges slik at det går minst 24 timer fra siste dose med busulfan.

Tidspunktet for tining og infusjon av Waskyra skal koordineres. Starttidspunktet for infusjon skal bekreftes på forhånd og justeres for tining, slik at Waskyra er tilgjengelig for infusjon når pasienten er klar. For å opprettholde produktets levedyktighet anbefales det at Waskyra administreres umiddelbart etter tining. Administreringen må være fullført innen 2 timer etter opptining.

Administrasjon

Administrer produktet som en intravenøs infusjon via et sentralt venekateter. Når det leveres mer enn én pose Waskyra, skal én pose med legemiddel tines om gangen.

Hver pose skal infunderes med en infusjonshastighet som ikke overstiger 5 ml/kg/t, og innen ca. 30 minutter. Det anbefalte administrasjonssettet består av et blodtransfusjonssett utstyrt med et 200 µm-filter.

Pasienter skal overvåkes nøye før, under og etter infusjon. Vitale tegn (blodtrykk, hjerterefrekvens og oksygenmetning) og forekomsten av symptomer skal overvåkes hvert tiende minutt under infusjonen og hver time i 3 timer etter infusjonen (se pkt. 4.4).

Pasienter skal overvåkes hyppig ved hjelp av fullstendig blodtelling i minst 6 uker etter infusjonen eller inntil hematopoiesen er gjenopprettet, og infeksjoner skal behandles i henhold til standard retningslinjer og medisinsk vurdering (se pkt. 4.4).

Mer informasjon om klargjøring, administrasjon, tiltak ved utilsiktet eksponering og destruksjon av Waskyra finnes i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene som er listet opp i pkt. 6.1.

Tidligere behandling med hematopoietisk stamcelle-genterapi eller med allogene HSC-transplantasjon med tegn på restceller av donoropprinnelse.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

Sporbarhetskravene for cellebaserte legemidler for avanserte terapier skal følges. For å sikre sporbarhet skal navnet på preparatet, batchnummer og pasientens navn oppbevares i 30 år etter legemidlets utløpsdato.

Autolog bruk

Waskyra er kun beregnet til autolog bruk og må ikke under noen omstendigheter administreres til andre pasienter. Waskyra skal ikke administreres dersom informasjonen på etikettene og Lot informasjonsarket (LIS) ikke samsvarer med pasientens identitet.

Aldersrelaterte bivirkninger

Det anbefales å gi genterapi i yngre alder. Risikoen for autoimmunitet før genterapi, samt risikoen for ufullstendig reversering av klinisk autoimmunitet etter genterapi, så ut til å være høyere i aldersgruppen > 5 år. Eldre pasienter må også undersøkes nøye for tilstander som kan innebære høyere risiko for bivirkninger av kondisjoneringen.

Mobilisering, rituksimab og kondisjoneringslegemidler

Advarsler og forsiktighetsregler for mobiliserings-, rituksimab- og kondisjoneringslegemidlene må tas i betraktning før man planlegger celleinnsamling for produksjon.

Komplikasjoner ved bruk av sentralt venekateter (SVK/ CVK)

Infeksjoner og blødninger i forbindelse med bruk av SVK-er har blitt rapportert i kliniske studier (se pkt 4.8). Pasienter skal overvåkes nøye med tanke på potensielle infeksjoner og kateterrelaterte komplikasjoner.

Overfølsomhet og infusjonsrelaterte reaksjoner

Dimetylsulfoksid (DMSO), ett av hjelpestoffene i Waskyra, er kjent for å kunne forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi. Pasienter skal observeres nøye under og etter infusjonen. Vitale tegn (blodtrykk, hjerterefrekvens og oksygenmetning) og forekomsten av symptomer skal overvåkes før infusjonen starter, omtrent hvert tiende minutt under infusjonen og hver time i 3 timer etter infusjonen.

Før infusjon skal det sikres at det totale volumet av administrert DMSO forblir < 1 % av pasientens estimerte plasmavolum. Det maksimale volumet av Waskyra som skal administreres, skal derfor være < 20 % av pasientens estimerte plasmavolum (se pkt. 6.6).

Langvarig cytopeni og mislykket transplantasjon

Pasienter kan oppvise alvorlig cytopeni, inkludert alvorlig nøytropeni, definert som absolutt nøytrofilitall (ANC) < 500/mikrol, i flere uker etter kondisjonering med redusert intensitet og Waskyra-infusjon. Pasienter skal overvåkes hyppig ved hjelp av fullstendig blodtelling i minst 6 uker etter infusjonen eller inntil hematopoiesen er gjenopprettet, og infeksjoner skal behandles i henhold til standard retningslinjer og medisinsk vurdering. Støttettransfusjon av bestrålte pakkede røde blodceller og trombocytter skal gis i henhold til medisinsk vurdering og institusjonens praksis.

Mislykket transplantasjon er en potensielt viktig risiko definert som manglende oppnåelse av et absolutt nøytrofilitall (ANC) > 500 celler/mikrol, assosiert med ingen tegn på benmargsrestitusjon (dvs. hypocellulær benmarg), innen dag 60 etter infusjon med Waskyra. Ved vedvarende nøytropeni skal G-CSF startes for å stimulere benmargsrestitusjon eller tidligere basert på medisinsk vurdering. Hvis mislykket transplantasjon og nøytropeni vedvarer til tross for bruk av granulocyttkolonistimulerende faktor, anbefales administrering av ikke-transduserte autologe stamceller som reserve.

Overføring av et smittestoff

Selv om Waskyra er testet for sterilitet og mykoplasma, finnes det en risiko for overføring av smittestoffer. Helsepersonell som administrerer Waskyra, må derfor overvåke pasientene med hensyn til tegn og symptomer på infeksjoner etter behandling, og behandle disse på en forsvarlig måte dersom det er nødvendig.

Serologisk testing

Alle pasienter skal testes for hiv-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV og mykoplasma før mobilisering for å sikre at kildematerialet på cellenivå er akseptabelt for produksjon av Waskyra.

Forstyrrelse av hiv-testing

På grunn av begrenset og kort spennvidde av identisk genetisk informasjon mellom den lentivirale vektoren som ble brukt til å lage Waskyra og hiv, kan noen hiv-nukleinsyretester (NAT) gi et falskt positivt resultat.

Det er derfor sannsynlig at pasienter som har fått Waskyra, vil teste positivt ved polymerasekjedereaksjon (PCR)-analyser for hiv på grunn av innsetting av provirus i den lentivirale vektoren, noe som resulterer i en falsk positiv test for hiv. Derfor skal pasienter som har fått Waskyra, ikke screenes for hiv-infeksjon ved hjelp av en PCR-basert analyse.

Bruk av antiretrovirale legemidler

Pasienter skal ikke bruke antiretrovirale legemidler fra minst én måned før mobilisering til minst 7 dager etter infusjon med Waskyra (se pkt. 4.5). Hvis en pasient trenger antiretroviral behandling etter eksponering for hiv/HTLV, skal oppstart av behandling med Waskyra utsettes til det er utført en hiv/HTLV Western Blot og virusbelastningsanalyse 6 måneder etter eksponeringen.

Risiko for onkogenese ved innsetting

Det er en teoretisk risiko for leukemi eller lymfom etter behandling med Waskyra. I tilfelle mistanke om eller bekreftelse av malignitet, må innehaveren av markedsføringstillatelsen kontaktes for detaljerte instruksjoner om prøvetaking for analyse av integrasjonssted (ISA) for vektor og klonal proliferasjonstesting (se sjekklisten for utarbeidelse av malignitet og kontaktinformasjonen til innehaveren av markedsføringstillatelsen i verktøyene for opplæring/sikkerhetsrådgivning).

Blod-, organ-, vevs- og celledonasjon

Pasienter som behandles med Waskyra, skal ikke donere plasma, blod, organer, vev og celler til transplantasjon på noe tidspunkt i fremtiden. Denne informasjonen er angitt i pasientkortet som skal gis til pasienten etter behandling.

Etter administrering av Waskyra

Etter infusjonen skal standardprosedyrer for pasientbehandling etter HSPC-transplantasjon følges.

Virusmengden for cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr-virus (EBV), herpes simplex-virus-6 (HSV6) og adenovirus vil bli fastslått ukentlig ved polymerasekjedereaksjon (PCR) på perifert blod frem til dag + 90. Hvis den er negativ gjentatte ganger, kan testintervallet forlenges etter dag + 90. Hvis forsøkspersonen er CMV-positiv, vil forebyggende behandling med ganciklovir, valganciklovir eller foskarnet bli administrert i henhold til lokale standarder.

Forebyggende behandling med rituksimab vil bli administrert hvis studiepersonen er EBV-positiv før eller etter genterapi i tilfelle gjentatt økning av EBV-virusmengde, i henhold til lokale standarder.

Serumnivået av immunglobulin G skal holdes over 5 g/l for å forebygge potensielle infeksjoner forbundet med alvorlig hypogammaglobulinemi som følge av sykdomsrelatert immunsvikt, administrering av rituksimab og kondisjonering.

Eventuelle blodprodukter som kreves etter infusjon med Waskyra, skal bestråles.

Langsiktig oppfølging

Pasienter som får Waskyra, forventes å bli inkludert i en studie etter godkjenning og skal følges opp aktivt i opptil 15 år etter infusjon. Behandlende leger skal planlegge årlige kliniske vurderinger (inkludert hematologi, biokjemi og malignitetsovervåkning) i samsvar med den avtalte sikkerhetsstudien etter markedsføringstillatelse.

Verktøy for opplæring/sikkerhetsrådgivning

Verktøy for opplæring/sikkerhetsrådgivning vil bli gitt til helsepersonell som er involvert i Waskyra-behandling av en pasient med WAS, til pasientene og/eller deres foreldre/omsorgspersoner med sikte på å gjøre informert beslutningstaking enklere for helsepersonell og pasienter, foreldre/omsorgspersoner, basert på de kjente fordelene og risikoene ved Waskyra og for å minimere risikoen for pasientene.

Innhold av natrium

Dette legemidlet inneholder 3,5 mg natrium per ml.

Hos voksne kan dette variere mellom 35–560 mg natrium per dose, avhengig av volumet av legemidlet. Dette tilsvarer 2 til 28 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Det teoretiske innholdet av natrium i legemidlet i en pediatrik pakning kan variere mellom 2,3 og 56 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak for barn. Denne prosentandelen kan imidlertid variere avhengig av barnets vekt, alder og legemiddelvolum.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Interaksjonen mellom mobiliseringspreparater og myeloablative kondisjonierungslegemidler må vurderes.

Pasienter skal ikke ta antiretrovirale legemidler fra minst én måned før mobilisering til minst 7 dager etter infusjon med Waskyra (se pkt. 4.4).

Levende vaksiner

Sikkerheten ved immunisering med levende virusvaksiner under eller etter behandling med Waskyra er ikke undersøkt. Vaksinerings med levende virusvaksiner anbefales ikke i 6 uker før du får kondisjonierungslegemidlet som forberedelse til behandling med Waskyra, og heller ikke etter behandling før immunrekonstitusjon er fullført etter behandling med Waskyra.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen kliniske data på bruk av Waskyra hos gravide kvinner. Det er ikke utført reproduksjons- og utviklingstoksiske studier på dyr med etuvetidigenautotemcel.

En negativ serumgravitetstest må avlegges før starten av hver mobiliseringssyklus og må verifiseres på nytt før myeloablativ kondisjonering.

Kvinner som kan bli gravide og menn som kan få barn, må bruke sikker prevensjon fra mobiliseringsstart til minst 6 måneder etter administrering av myeloablative kondisjonering. Se også preparatomtalen for legemidlene for mobilisering, forbehandling og myeloablative kondisjonering.

Amming

Det er ukjent om Waskyra blir skilt ut i morsmelk hos mennesker eller overføres til barnet som ammes. Det finnes ingen tilgjengelige data.

På grunn av den potensielle risikoen forbundet med kondisjonering skal amming avbrytes under kondisjonering og administrering av Waskyra.

Beslutningen om å amme etter behandling med Waskyra skal diskuteres med behandlende lege. Det skal tas hensyn til fordelene ved amming for barnet i forhold til eventuelle bivirkninger av Waskyra eller den underliggende tilstanden.

Fertilitet

Det finnes ingen data om effekten av Waskyra på fertiliteten hos mennesker. Effekter på mannlig og kvinnelig fertilitet har ikke blitt evaluert i dyreforsøk. Det foreligger data om risikoen for infertilitet ved myeloablative kondisjonering. Det anbefales derfor å vurdere fertilitetsbevarende tiltak som kryopreservering av sæd eller egg før behandling, hvis det er mulig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Waskyra har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Effekten av mobiliseringsmidlene og kondisjoneringsmidlene på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner må vurderes.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Behandling med Waskyra innledes med medisinske intervensjoner, nemlig innsamling av hematopoietiske stamceller gjennom mobilisering av perifert blod med G-CSF med plerixafor etterfulgt av aferese, forbehandling med rituksimab (monoklonalt anti-CD20-antistoff) og kondisjonering med redusert intensitet, noe som innebærer sine egne risikoer. Ved vurdering av sikkerheten ved behandling med Waskyra skal sikkerhetsprofilen og produktinformasjonen til legemidlene som brukes til mobilisering av perifert blod og kondisjonering med redusert intensitet, vurderes, i tillegg til risikoen knyttet til genterapien.

Bivirkninger ble tilskrevet kondisjoneringsregimet før behandling (inkludert mobilisering/leukaferese) og forhold på administrasjonsstedet (infeksjon relatert til enhet, blødning på kateterstedet rapportert svært ofte).

Bivirkningstabell

Sikkerheten til Waskyra ble evaluert hos 28 pasienter med WAS. Median varighet av oppfølgingen var 5,67 år (rekkevidde: 0,37–13,26 år).

På grunn av den lille pasientpopulasjonen gir ikke bivirkningene i tabellen nedenfor et fullstendig perspektiv på arten og hyppigheten av disse hendelsene.

Bivirkninger er listet opp etter MedDRA-organklasse og etter hyppighet. Hyppighetene er definert som: svært vanlig ($\geq 1/10$) og vanlig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$).

Tabell 1 Bivirkninger knyttet til mobilisering/aferease og forbehandling (G-CSF ± plerixafor, rituksimab)

Systemorganklasse	Svært vanlig	Vanlig
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Aspergillus-infeksjon Influenza Urinveisinfeksjoner Pseudomonal sepsis Aspirasjon av lungebetennelse
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet for legemidler
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt	Abdominalmerter Blødende diaré Øvre gastrointestinale blødninger Hevelse i leppene
Hud- og underhudssykdommer		Erytem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Pyreksi

Tabell 2 Bivirkninger som tilskrives kondisjonierungsregime med redusert intensitet (busulfan og fludarabin)

Systemorganklasse	Svært vanlig	Vanlig
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Nøytropeni Trombotisk mikroangiopati
Karsykdommer		Sjokk
Gastrointestinale sykdommer	Stomatitt	Oppkast Aftøst sår
Sykdommer i lever og galleveier		Veno-okklusiv leversykdom
Hud- og underhudssykdommer		Urtikaria
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Betennelse i slimhinnene
Undersøkelser		Økt leverenzym
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Reaksjon på transfusjon

Svært vanlig rapporterte tilstander på administrasjonsstedet var: enhetsrelaterte infeksjoner og blødning på kateterstedet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko ved legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i vedlegg V](#).

4.9 Overdosering

Ingen data fra kliniske studier er tilgjengelige når det gjelder overdosering av Waskyra.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: **ennå ikke tildelt**, ATC-kode: **ennå ikke tildelt**

Virkningsmekanisme

Etuvetidigenautotemcel er en genmodifisert autolog CD34⁺ hematopoietisk stamcelle- og progenitorcelleterapi *ex vivo*. Autologe CD34⁺ hematopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC-er) anrikes fra mobilisert perifert blod fra pasienter og transduseres med en lentiviral vektor (LVV), som setter inn én eller flere kopier av den komplementære deoksyribonukleinsyren (cDNA) for Wiskott-Aldrich-syndrom (WAS) i cellens genom, slik at de genmodifiserte cellene blir i stand til å uttrykke det funksjonelle WAS-proteinet. Etter administrering vil de genmodifiserte cellene innpodes og repopulere det hematopoietiske kammeret. Disse genmodifiserte cellene, som inneholder det korrigerte WAS-proteinet (WASP), differensierer og produserer biologisk aktive lymfoide og myeloide progenitorer som uttrykker WAS-protein.

Klinisk effekt

Effekten av Waskyra har blitt vurdert i et klinisk utviklingsprogram som omfatter data fra totalt 27 forsøkspersoner behandlet i en klinisk studie med en fersk formulering (n=8), en klinisk studie med en kryopreservert formulering (n=10) og pasienter behandlet med den ferske formuleringen i henhold til et «compassionate use program» (CUP) og «Hospital Exemptions» (HE), samlet omtalt som «Expanded Access Program» (EAP) (HE, n=3; og CUP, n=6).

Studie OTL-103-4

Hovedbeviset for effekt kommer fra denne kliniske studien, der 10 pasienter ble behandlet med etuvetidigenautotemcel. Alle de ti deltakerne fullførte oppfølging i minst to år, og åtte deltakere fullførte oppfølging i tre år. Seks deltakere hadde fullført oppfølgingsbesøket etter fem år.

Pasientene var kvalifisert hvis de hadde en WAS-diagnose definert ved genetisk mutasjon og minst ett av følgende kriterier: a) alvorlig WAS-mutasjon, b) fravær av Wiskott-Aldrich-syndromprotein (WASP)-uttrykk, c) alvorlig klinisk score (Zhu klinisk score ≥ 3) og ingen human leukocytantigen-identisk beslektet donor tilgjengelig for hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT).

WAS-genmutasjonen ble klassifisert som alvorlig hos alle unntatt én deltaker, der alvorlighetsgraden av mutasjonen ikke var kjent. Alle deltakerne hadde tidligere hatt blødninger, tilbakevendende infeksjoner og hudlidelser.

Pasienter som hadde dysfunksjon i endeorganene, alvorlig aktiv infeksjon som ikke responderte på behandling, eller annen alvorlig sykdom eller klinisk tilstand, malign neoplasi (unntatt lokal hudkreft) eller en dokumentert historikk med arvelig kreftsyndrom; myelodysplasi, cytogenetiske forandringer som er karakteristiske for myelodysplastisk syndrom og akutt myeloid leukemi, eller andre alvorlige hematologiske lidelser, ble ekskludert fra studiene.

Pasienter som tidligere hadde gjennomgått allogene HSCT, med tegn på restceller av donoropprinnelse eller tidligere GT, samt pasienter med dokumentert infeksjon med humant immunsviktvirus (hiv) (positivt hiv-RNA og/eller anti-p24-antistoffer), ble ekskludert fra studiene.

Resultater

Primært endepunkt

De primære endepunktene var årlig forekomst av alvorlige infeksjoner fra 6 til 18 måneder etter GT sammenlignet med 1 år før GT, og årlig forekomst av moderate og alvorlige blødningsepisoder opp til

1 år etter GT sammenlignet med 1 år før GT. Hyppigheten av hendelser ble estimert som antall hendelser i løpet av personår med observasjon.

Alvorlige infeksjoner: Den årlige forekomsten av alvorlige infeksjoner gikk ned fra 2,40 per personår med observasjon (PYO) i de 12 månedene før Waskyra-infusjonen til 0,20 per PYO i perioden 6–18 måneder etter Waskyra. Alle alvorlige infeksjoner var av grad 3 i henhold til Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

Moderate og alvorlige blødningsepisoder: Den kombinerte årlige forekomsten av moderate og alvorlige blødninger gikk ned fra 0,90 hendelser per år i de 12 månedene før infusjon med Waskyra til 0,30 hendelser per år i de første 12 månedene etter infusjon med Waskyra. Én alvorlig blødning (blødende diaré) ble rapportert i løpet av > 3-årsperioden hos én pasient.

Viktigste sekundære effektmål:

Total overlevelse: Alle de ti deltakerne var i live, med en median oppfølgingstid på 5,02 år (rekkevidde 2,32–5,43 år).

Årlig forekomst av alvorlige infeksjoner og moderate og alvorlige blødningsepisoder 2 og 3 år etter behandling

Den årlige forekomsten av alvorlige infeksjoner gikk ned fra 2,40 per personår med observasjon (PYO) i de 12 månedene før infusjonen til 0,10 per PYO i 1–2 år etter infusjonen og til 0 i 2–3 år etter Waskyra.

Den samlede årlige forekomsten av moderate og alvorlige blødningshendelser gikk ned fra 0,90 hendelser per år i 12 måneder før infusjonen til 0,20 hendelser per år i 1–2 år etter Waskyra og 0 hendelser per år i 2–3 år etter Waskyra.

Integrert analyse av alle behandlede pasienter

En integrert analyse av data fra de to kliniske studiene (TIGET-WAS og OTL-103-4) og pasienter behandlet i EAP har blitt utført for å vurdere den samlede kliniske effekten av Waskyra. Populasjonen for denne analysen omfatter alle de 27 deltakerne som ble innrullert og behandlet med Waskyra.

Pasientegenskaper

I den totale populasjonen for den integrerte analysen varierte studiepersonenes alder på tidspunktet for GT fra 1,0 år til 35,1 år. Atten deltakere var < 5 år og ni var ≥ 5 år, hvorav to voksne, begge innrullert i EAP. Etter studie var aldersspennet 1,1–12,4 år i studien Tiget-WAS, 1–9 år i OTL-103-4 og 1,4–35,1 år i EAP.

WAS-genmutasjonen ble klassifisert som alvorlig hos 22 deltakere og av ukjent alvorlighetsgrad hos de øvrige fem deltakerne. Tjueseks deltakere hadde alvorlige kliniske trekk ved WAS med en Zhu-skår ≥ 3,0 ved baseline, og én deltaker med mildere kliniske trekk (Zhu-skår på 2,0) ble identifisert som å ha en alvorlig WAS-mutasjon.

Administrering av Waskyra

Dosene som ble administrert, varierte mellom 7,0 og 31,0 CD34+-celler 10⁶/kg. Median dose i studien 103-4 var lavere enn i OTL-103-4-studien og EAP. Hos 5 deltakere i TIGET-WAS ble den cellulære kilden til GT-legemiddelproduktet hentet fra beinmargshøsting. Mobilisert perifert blod, som ga et høyere antall celler, var CD34+-cellekilden hos de gjenværende pasientene i TIGET-WAS og i OTL-103-4-studien og EAP.

Resultater

Primære endepunkter

De primære endepunktene for den integrerte analysen var total overlevelse, forekomst av alvorlige infeksjoner og forekomst av moderate og alvorlige blødninger.

Total overlevelse: Samlet sett varierer oppfølgingstiden for alle de 26 overlevende deltakerne fra 2,31 til 13,26 år. En samlet overlevelseshastighet på 96 % (95 % KI: 82–99 %) ble observert etter behandling med Waskyra. Én voksen deltaker som ble behandlet i EAP, døde som følge av en dødelig SAE som ikke var relatert til Waskyra.

Alvorlige infeksjoner: Den årlige forekomsten av alvorlige infeksjoner gikk ned fra 2,00 hendelser per personår med observasjon (PYO) i de 12 månedene før Waskyra-infusjonen til 0,12 i de 2–3 årene som fulgte etter Waskyra.

Moderate og alvorlige blødningshendelser: Den kombinerte årlige forekomsten av moderate og alvorlige blødningshendelser gikk ned fra 2,00 hendelser per observasjonsår (PYO) i de 12 månedene før GT til 0,16 hendelser per PYO i de 2–3 årene som fulgte etter Waskyra

Tabell 3: Integrert analyse: Årlig forekomst av alvorlige infeksjoner og forekomst av moderate/alvorlige blødninger

Alvorlige infeksjoner	Forbehandling (N=27)	6–18 måneder (N=26)	1–2 år (N=26)	2–3 år (N=26)
Personår med observasjon	26,99	26,08	25,98	24,97
Antall (%) deltakere med alvorlig infeksjon	19 (70,4)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)
Antall alvorlige infeksjoner (hyppighet)	54 (2,001)	4 (0,154)	4 (0,154)	3 (0,120)
95 % konfidensintervall for hyppigheten	1,5033 (2,6110)	0,0418–0,3931	0,0419–0,3942	0,0248–0,3511

Moderate + alvorlige blødningshendelser	Forbehandling (N=27)	0–12 måneder (N=27)	1–2 år (N=26)	2–3 år (N=26)
Personår med observasjon	26,99	26,35	25,98	24,97
Antall (%) deltakere med blødningshendelse	19 (70,4)	10 (37,0)	3 (11,5)	2 (7,7)
Antall blødningshendelser (hyppighet)	54 (2,001)	21 (0,797)	4 (0,154)	4 (0,160)
95 % konfidensintervall for hyppigheten	1,5033–2,6110	0,4933–1,2182	0,0419–0,3942	0,0436, 0,4102

Sekundære endepunkter

Det ble observert varig og stabil transplantasjon av genkorrigerte celler fra én måned etter enkeltadministrering av Waskyra og gjennom hele oppfølgingen etter behandlingen, hos alle de evaluerte deltakerne (n=26), med en oppfølgingsperiode på mellom 2 og 9 år etter genterapi (GT). Alle deltakerne viste en markant økning i WASP-uttrykk i blodplater og lymfocytter, og en økning i antall blodplater og forbedret T-cellefunksjonalitet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Waskyra er et genterapilegemiddel som består av autologe celler som er genmodifisert *ex vivo*. Waskyra er av en slik art at konvensjonelle studier av farmakokinetikk, absorpsjon, distribusjon, metabolisme og utskillelse ikke er anvendelige.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

På grunn av Waskyras egenskaper var det ikke mulig å gjennomføre en standard toksikologisk vurdering. Konvensjonelle studier av mutagenisitet, kreftfremkallende egenskaper og reproduksjons- og utviklingstoksicitet har ikke blitt utført.

Waskyras farmakologi, toksikologi og gentoksisitet ble evaluert *in vitro* og *in vivo*. På grunn av utformingen av WAS lentiviralvektor (LLV) og avhengigheten av interaksjon med andre samhandlende proteiner, blir ikke WAS-proteinet overuttrykt, selv ikke ved høye vektorkopitall (VCN). Det er derfor ikke observert noen toksisitet på grunn av proteinoveruttrykk.

Toksisitetsstudier ble utført *in vivo* i to ulike WAS knock-out musemodeller som ble transplantert med Lin-celler transdusert med WAS LVV. Disse studiene viste normal transplantasjon, differensiering og såing av lymfoide vev uten negative kliniske tegn, dødelighet og ingen patologiske endringer relatert til integrasjonen av WAS LVV. Ingen av modellene viste noen toksisitet eller økning i tumorigenese.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Dimetylsulfoksid
Natriumklorid
Human albuminopløsning

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

6 måneder.

Etter tining, maks. 2 timer i romtemperatur (20 °C – 25 °C). For produkter formulert med 2×10^6 celler/ml, skal maksimal tid ved romtemperatur være 45 minutter.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Infusjonsposer med Waskyra skal oppbevares i dampfasen av flytende nitrogen (< -130 °C) og skal holdes fryst til pasienten er klar til å behandles, slik at levedyktige celler er tilgjengelige og kan administreres til pasienten.

Oppbevar infusjonsposen(e) i metallkassetten(e). Ikke åpne omslagsposen før tining. Ikke frys ned igjen etter tining.

For oppbevaringsbetingelser etter tining av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

50 ml infusjonspose(r) i etylenvinylacetat (EVA) med to tilgjengelige spike-porter, pakket i en EVA-omslagspose plassert i en metallkassett.

Waskyra fraktes fra produksjonsanlegget til behandlingsstedets lager i en kryokassett, som kan inneholde flere metallkassetter beregnet på én enkelt pasient.

Hver metallkassett inneholder én infusjonspose med Waskyra.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forholdsregler som skal tas før håndtering eller administrering av legemidlet

På institusjonen skal Waskyra transporteres i lukkede, knusesikre, lekkasjesikre beholdere.

- Dette legemidlet inneholder genmodifiserte, humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Waskyra, skal ta egnede forholdsregler (bruk vernehansker, verneklær og øyevern) for å unngå at infeksjonssykdommer potensielt blir overført..
- Waskyra må alltid oppbevares ved $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ inntil innholdet i posen tines for infusjon.

Definisjon av dosen som skal administreres

- Infusjonsvolumet må vurderes nøye i forhold til pasientens alder og vekt. Når dosen med Waskyra som skal infunderes utgjør mer enn én pose, skal det før infusjon sikres at volumet av legemiddel som skal infunderes, er forenlig med den anbefalte grensen for DMSO, dvs. at det totale volumet av DMSO som administreres, skal være $< 1\%$ av pasientens estimerte plasmavolum. Derfor skal det maksimale volumet av Waskyra som skal administreres, være $< 20\%$ av pasientens estimerte plasmavolum (se pkt. 4.4).

Forberedelse til infusjonen

- En pasient kan ha flere infusjonsposer. Hver infusjonspose er plassert i en omslagspose som ligger i en metallkasset.
- De innpakke de infusjonsposene må oppbevares i metallkassetten(e) i dampfasen av flytende nitrogen ved $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ til de er klare til å tines og infunderes.
- Gjør rede for alle infusjonsposer, og kontroller at alle infusjonsposene er innenfor utløpsdatoen.

Kontroll før tining

- Ikke ta metallkassetten ut av kryogenisk oppbevaring eller tin Waskyra før pasienten er klar til å infunderes. Tidspunktet for tining av infusjonsposen(e) som inneholder Waskyra og infusjonen, skal koordineres. Bekreft infusjonstiden på forhånd, og juster starttidspunktet for tining slik at behandlingen er tilgjengelig for infusjon når pasienten er klar.
- Åpne metallkassetten og inspiser omslagsposen og infusjonsposen for eventuelle brudd før tining. Hvis en infusjonspose er kompromittert, skal du følge de lokale retningslinjene for håndtering av avfall fra humant materiale og umiddelbart ta kontakt med innehaveren av markedsføringstillatelsen.
- Før tining av Waskyra må det verifiseres at pasientens identitet stemmer overens med den unike pasientinformasjonen som er oppgitt på pakningsetikettene og partiinformasjonsarket (LIS). Waskyra er utelukkende til autolog bruk. Ikke tin eller infunder Waskyra hvis informasjonen på den pasientspesifikke etiketten på infusjonsposen ikke stemmer overens med den tiltenkte pasienten. Det totale antallet infusjonsposer som skal administreres, må også bekreftes med den pasientspesifikke informasjonen på partiinformasjonsarket (LIS).

Tining

- Etter at infusjonsposen er tatt forsiktig ut av metallkassetten, skal du tine infusjonsposen i den forseglede omslagsposen ved $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ i et kontrollert tineapparat til det ikke er synlig is i infusjonsposen.
- Når tiningen er fullført, skal posen straks tas ut av tineapparatet. For å opprettholde produktets levedyktighet anbefales det at Waskyra administreres umiddelbart etter tining. Administreringen må være fullført innen 2 timer etter opptining.
- Omslagsposen skal åpnes forsiktig for å fjerne infusjonsposen, som skal oppbevares i romtemperatur ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) frem til infundering. Masser infusjonsposen forsiktig for å resuspendere cellene. Innholdet i infusjonsposen skal inspiseres for eventuelle gjenværende synlige celleaggregater. Små klumper av cellulært materiale skal løses opp ved forsiktig manuell blanding. Ikke rist posen.
- Det skal ikke tas prøver av infusjonsposen, den skal ikke vaskes, spinnes, og/eller resuspenderes i nye medier før infusjon.
- Waskyra skal ikke bestråles, da bestråling kan føre til inaktivering av produktet.

- Hvis det er levert mer enn én infusjonspose til pasientens behandlingsdose, skal den neste posen først tines etter at innholdet i den foregående posen er fullstendig infundert.

Administrasjon

- Waskyra skal administreres som en intravenøs infusjon via et sentralt venekateter, i henhold til administrasjonsstedets standardprosedyrer for celleterapiprodukter.
- Det anbefalte administrasjonssettet består av et blodtransfusjonssett utstyrt med et 200 mikrom-filter.
- Hver pose skal infunderes ved hjelp av tyngdekraft innen 2 timer etter tining, inkludert eventuelle avbrudd under infusjonen, for å opprettholde maksimal levedyktighet av produktet.
- Maksimal infusjonshastighet er 5 ml/kg/t, og innholdet i hver pose skal infunderes i løpet av ca. 30 minutter.
- Når det er behov for mer enn én pose med Waskyra, skal én pose med legemiddel tines om gangen.
- Pasienter som ikke tidligere har vært eksponert for DMSO, skal observeres nøye. Vitale tegn (blodtrykk, hjerterefrekvens og oksygenmetning) og forekomsten av symptomer skal overvåkes i opptil 3 timer etter infusjonen.
- Ved slutten av infusjonen skylles all Waskyra som ligger igjen i infusjonsposen og eventuelle tilhørende slanger, med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning for å sikre at så mange celler som mulig blir infundert til pasienten. Infusjonsvolumet må vurderes nøye i forhold til pasientens alder og vekt.

Forholdsregler ved destruksjon av dette legemidlet

- Ikke anvendte legemidler og alle materialer som har vært i kontakt med Waskyra (fast og flytende avfall), skal håndteres og kastes som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale..

Tiltak ved utilsiktet eksponering

- Lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale skal følges ved utilsiktet eksponering. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Waskyra, skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Roma
Italia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/25/1996/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISKE VIRKESTOFFER OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISKE VIRKESTOFFER OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date-liste) som gjort rede for i artikkel 107c(7) i direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Waskyra i hver medlemsstat må innehaveren av markedsføringstillatelsen bli enig med den nasjonale godkjenningsmyndigheten om innholdet og formatet på opplæringsmateriellet for foreldre/omsorgspersoner og helsepersonell, opplysninger om begrenset forskrivning og samtykkeskjema for kontrollert tilgang/produktsamtykke, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåter og alle andre aspekter ved programmet.

Verktøyene for opplæring/sikkerhetsrådgivning for helsepersonell skal fremheve de viktige risikoene ved Waskyra for helsepersonell med veiledning om hvordan risikoen kan minimeres, inkludert den potensielle risikoen for leukemi/lymfom eller maligniteter i faste organer og behovet for å overvåke behandlede pasienter for tegn og symptomer på onkogen transformasjon, leukemi eller lymfom eller maligniteter i faste organer og den potensielle risikoen for svikt i transplantasjonen, og gjøre dem oppmerksomme på viktigheten av overvåking og langsiktig oppfølging,

Når det gjelder foreldre/omsorgspersoner, viser opplæringsmateriellet hvilke tiltak som skal iverksettes, når og hvordan de skal kontakte spesialistlegen ved bivirkninger, eventuelle symptomer eller bekymringer og hvordan de skal rapportere bivirkninger, samt viktigheten av regelmessig og langsiktig overvåking.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sikre at det i hver medlemsstat der Waskyra markedsføres, innføres et system for å kontrollere distribusjonen av Waskyra utover det kontrollnivået som sikres gjennom rutinemessige risikominimeringsaktiviteter.

Følgende krav må være oppfylt før produktet forskrives, produseres, utleveres og brukes:

- Waskyra vil kun være tilgjengelig via behandlingssentre som er kvalifisert av innehaveren av markedsføringstillatelsen for å sikre sporbarhet av pasientens celler og det produserte legemidlet mellom det behandelende sykehuset og produksjonsstedet.
- Waskyra vil bli administrert ved et spesialisert transplantasjonssenter, og av leger med tidligere erfaring i behandling og håndtering av pasienter med Wiskott-Aldrichs syndrom og bruk av autologe CD34+ genterapiprodukter ex vivo.
- Et samtykkeskjema for produktet må fylles ut før behandlingen påbegynnes.
- Utvelgelsen av behandlingssentre vil skje i samarbeid med nasjonale helsemyndigheter der det er hensiktsmessig.
- Helsepersonellet vil få opplæring i legens verktøy for opplærings-/sikkerhetsrådgivning som en del av senterets kvalifiseringsprosess.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter markedsføringstillatelse**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre tiltakene nedenfor, innenfor den angitte tidsrammen:

Beskrivelse	Forfallsdato
Intervensjonell sikkerhetsstudie etter markedsføringstillatelse (PASS): For å ytterligere karakterisere den langsiktige sikkerheten og effekten av Waskyra hos pasienter i alderen 6 måneder og eldre med Wiskott-Aldrich syndrom (WAS) som har en mutasjon i WAS-genet, og som har behov for hematopoietisk stamcelletransplantasjon, og ingen egnet human leukocyttantigen-matchet relatert hematopoietisk stamcelledonor er tilgjengelig, skal innehaver av markedsføringstillatelsen gjennomføre og sende inn resultatene av en intervensjonell studie etter markedsføringstillatelse, i henhold til en avtalt protokoll.	Final CSR: 31. desember 2046

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

METALLKASSETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Waskyra 2–10 × 10⁶ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon
etuvetidigenautotemcel (CD34⁺-celler)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Dette legemidlet inneholder celler som stammer fra mennesker.

Hver pasientspesifikke infusjonspose inneholder etuvetidigenautotemcel i en batchavhengig konsentrasjon av en autolog CD34⁺-celleanriket populasjon som inneholder hematopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC) som er transdusert *ex vivo* ved hjelp av en lentiviral vektor som koder for det humane Wiskott-Aldrich-syndrom (WAS)-genet.

Hver infusjonspose på 10–20 ml inneholder 2–10 × 10⁶ celler/ml

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også dimetylsulfoksid, human albuminoppløsning og natriumklorid. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Infusjonsvæske, dispersjon

Én infusjonspose på 10–20 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

Holdbarhet etter tining: 2 timer ved romtemperatur (20 °C – 25 °C)

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedfrosset (< -130 °C). Oppbevar infusjonsposen i metallkassetten til den er klar til tining og administrering. Ikke åpne omslagsposen før etter tining. Ikke frys ned igjen når den er tint.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall må kasseres i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Roma
Italia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1996/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

DIN:
COI-ID:
SEC:
Lot:
Pose-ID:

Se lot informasjonsarket for antall infusjonsposer og CD34⁺-celler per pose for denne pasienten.

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt for krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

OMSLAGSPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Waskyra $2-10 \times 10^6$ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon
etuvetidigenautotemcel (CD34⁺-celler)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Dette legemidlet inneholder humane blodceller.

Hver pasientspesifikke infusjonspose inneholder etuvetidigenautotemcel i en batchavhengig konsentrasjon av en autolog CD34⁺-celleanriket populasjon som inneholder hematopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC) som er transdusert *ex vivo* ved hjelp av en lentiviral vektor som koder for det humane Wiskott-Aldrich-syndrom (WAS)-genet.

Hver infusjonspose på 10–20 ml inneholder $2-10 \times 10^6$ celler/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også dimetylsulfoksid, human albuminoppløsning og natriumklorid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Infusjonsvæske, dispersjon
En infusjonspose på 10–20 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP:

Holdbarhet etter tining: 2 timer ved romtemperatur (20 °C – 25 °C)

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares og transporteres nedfrosset (< -130 °C). Oppbevar infusjonsposen i metalkassetten til den er klar til tining og administrering. Ikke åpne omslagsposen før etter tining. Ikke frys ned igjen når den er tint.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Ikke anvendt legemiddel samt avfall må kasseres i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Roma
Italia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/25/1996/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

DIN:
COI ID:
SEC:
Lot:
Pose-ID:

Se Lot informasjonsarket for antall infusjonsposer og CD34⁺-celler per pose for denne pasienten.

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt for krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

INFUSJONSPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Waskyra $2-10 \times 10^6$ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon
etuvetidigenautotemcel (CD34⁺-celler)
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:

Holdbarhet etter tining: 2 timer ved romtemperatur (20 °C – 25 °C)

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot:
DIN:
SEC:
Pose-ID:
COI ID:

Se partiinformasjonsarket for antall infusjonsposer og CD34⁺-celler per pose for denne pasienten.

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10–20 ml celledispersjon per pose.

6. ANNET

Kun til autolog bruk.

OPPLYSNINGER SOM SKAL FREMGÅ AV PARTIINFORMASJONSSKJEMAET SOM FØLGER MED HVER FORSENDELSE FOR ÉN PASIENT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Waskyra $2-10 \times 10^6$ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon
etuvetidigenautotemcel (CD34⁺-celler)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

En autolog CD34⁺-celleanriket populasjon som inneholder hematopoietiske stam- og progenitorceller (HSPC) transduert *ex vivo* ved hjelp av en lentiviral vektor som koder for det humane Wiskott-Aldrich-syndrom (WAS)-genet.

**3. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER
LEGEMIDDEL**

INFORMASJON OM LEVERT(E) PARTI(ER)

Følgende parti(er) er inkludert i forsendelsen:

Partinummer	Pose-ID	Volum av dispersjon til infusjon (ml)	Styrke ($\times 10^6$ celler/ml)	Totalt CD34 ⁺ - celler ($\times 10^6$)	Utløpsdato (DD-MMM- ÅÅÅÅ)

Totalt antall posere:

Totalt antall CD34⁺-celler ($\times 10^6$):

Den tilførte dosen (beregnet ut fra pasientens vekt på tidspunktet for cellehøstingen) er
 $\times 10^6$ CD34⁺-celler/kg

Den minste anbefalte dosen Waskyra som skal administreres, er 7×10^6 CD34⁺-celler/kg. I kliniske studier har doser på opptil 31×10^6 CD34⁺-celler/kg blitt administrert.

Dosen som skal infunderes, skal defineres av behandlende lege basert på det totale antallet CD34⁺ celler som tilføres, pasientens vekt på behandlingstidspunktet og det faktum at enhver pose som brukes, skal administreres i sin helhet.

Når det er behov for mer enn én pose med Waskyra, skal det før infusjon sikres at volumet av legemidlet som skal infunderes, er forenlig med den anbefalte **grensen for DMSO**, dvs. at det totale volumet av DMSO som administreres, skal være $< 1\%$ av pasientens estimerte plasmavolum.

Det maksimale volumet av Waskyra som skal administreres, skal derfor være < 20 % av pasientens estimerte plasmavolum.

4. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

5. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Lagre dette dokumentet og ha det tilgjengelig når du forbereder administrering av Waskyra.

Kun til autolog bruk.

6. OPPBEVARINGSBETINGELSER

INSTRUKSJONER FOR OPPBEVARING OG BRUK

Oppbevares og transporteres nedfrosset (< -130 °C). Oppbevar infusjonsposen i metallkassetten til den er klar til tining og administrering. Ikke åpne omslagsposen før etter tining. Ikke frys ned igjen når den er tint.

Holdbarhet: 6 måneder ved < -130 °C. Holdbarhet etter tining: 2 timer ved romtemperatur (20 °C – 25 °C)

7. UTLØPSDATO OG ANNEN PARTISPESIFIKK INFORMASJON

Informasjonen er presentert i tabellen i avsnitt 3 ovenfor.

8. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder celler som stammer fra mennesker. Ikke anvendte legemidler eller avfallsmaterialer skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

9. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

COI ID:

Vekt ved første innsamling (kg):

DIN:

SEC:

10. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Roma
Italia

11. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/1/25/1996/001

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Waskyra 2–10 × 10⁶ celler/ml infusjonsvæske, dispersjon etuvetidigenautotemcel

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du (eller barnet ditt) begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Legen eller sykepleieren vil gi deg et pasientkort som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon om behandlingen med Waskyra. Les det nøye og følg instruksjonene.
- Ha alltid med deg pasientkortet, og vis det alltid til legen eller sykepleieren når du oppsøker dem, eller dersom du drar til sykehuset.
- Informasjonen i dette pakningsvedlegget er til deg eller barnet ditt – men i pakningsvedlegget vil det bare stå «deg».

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Waskyra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Waskyra
3. Hvordan du bruker Waskyra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Waskyra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Waskyra er og hva det brukes mot

Waskyra er et genterapiprodukt som inneholder virkestoffet etuvetidigenautotemcel. Et genterapiprodukt fungerer ved at et gen tilføres kroppen for å korrigere en genetisk defekt. Dette legemidlet er laget spesielt for deg, av dine egne bloddannende celler.

Waskyra brukes til behandling av en alvorlig tilstand som kalles Wiskott-Aldrich-syndrom (WAS) hos personer som er seks måneder eller eldre, som har en mutasjon i WAS-genet, som transplantasjon av hematopoietiske stamceller (HSC) er aktuelt for, men som ikke har noe familiemedlem som kan donere hematopoietiske stamceller til transplantasjon. Hematopoietiske stamceller er umodne celler som kan utvikle seg til alle typer blodceller, inkludert hvite blodceller, røde blodceller og blodplater (komponenter som hjelper blodet å koagulere).

Personer med WAS har en mutasjon (endring) i genet som gir instruksjoner for å lage WAS-proteinet. WAS-proteinet hjelper de hvite blodlegemene å bevege seg og fungere som de skal for å bekjempe infeksjoner, og bidrar til at blodplatene dannes som de skal for å stoppe blødninger. En mutasjon i genet fører til et defekt eller manglende WAS-protein. Dette kan føre til livstruende komplikasjoner som blødninger og infeksjoner.

Waskyra fremstilles ved hjelp av dine egne hematopoietiske stamceller, som modifiseres i et laboratorium ved hjelp av et virus. Dette viruset er modifisert slik at det ikke kan spre seg i kroppen, men kan levere en korrekt kopi av WAS-genet til de hematopoietiske stamcellene. De modifiserte hematopoietiske stamcellene gis tilbake til pasienten via en infusjon (drypp) og kan danne blodceller som er i stand til å produsere WAS-proteinet. Dette forventes å forbedre sykdommen.

Spør legen din hvis du har spørsmål om hvordan Waskyra virker eller hvorfor dette legemidlet er forskrevet.

2. Hva du må vite før du bruker Waskyra

Bruk ikke Waskyra:

- dersom du er allergisk overfor virkestoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Hvis du tror du kan være allergisk, skal du spørre legen din om råd;
- hvis du tidligere har fått genterapi laget av blodstamceller, eller en allogen HSC-transplantasjon med tegn på gjenværende celler av donoropprinnelse.

Advarsler og forsiktighetsregler

Før du bruker Waskyra

kommer legen til å:

- sjekke lunger, hjerte, nyrer, lever, hjerne, hud, skjoldbruskkjertel og vitale parametere som blodtrykk. En generell medisinsk vurdering er nødvendig før behandling.
- Se etter tegn på infeksjon. Eventuelle infeksjoner skal behandles før du bruker Waskyra.
- Sjekk om du har hepatitt B, hepatitt C, humant T-celle lymfotropt virus (HTLV), hiv eller mykoplasmainfeksjon. Hvis du har en aktiv infeksjon fra noen av disse agensene, kan behandlingen med Waskyra bli utsatt eller holdt tilbake.
- Få benmargen din sjekket for å forsikre deg om at du ikke har tegn på leukemi eller myelodysplasi (en tilstand der benmargen din ikke danner nok friske blodceller eller blodplater). Hvis du har tegn på disse tilstandene, kan de forhindre at du får behandling med Waskyra.

Før du får behandling med Waskyra

- Før du får Waskyra, blir det testet for å sikre at det ikke finnes smittsomme mikrober, siden det finnes en teoretisk risiko for infeksjon. Legene og sykepleierne kommer til å overvåke tegn på infeksjon under hele infusjonen, som feber, frysninger, svette, tretthet, sår hals osv., og gi behandling ved behov. Snakk med legen din hvis du opplever symptomer.

Når du får Waskyra

- Informasjon om cellebaserte legemidler som Waskyra skal oppbevares på sykehuset i 30 år. Informasjonen som lagres, er navnet ditt og batchnummeret på Waskyra som du har mottatt.

Etter behandling med Waskyra

- Etter at du har fått Waskyra, vil du bli overvåket med regelmessige blodprøver. Dette inkluderer måling av antistoffer, såkalte *immunglobuliner*, i blodet. Hvis immunglobulinnivået er lavt, kan det hende du trenger behandling med immunglobulinerstatning. Legen din vil snakke med deg om dette hvis det er nødvendig.
- Du kan få infeksjonsdempende midler (mot bakterier, sopp og virus) for å forebygge og behandle infeksjoner, spesielt i den nøytropeniske perioden etter kondisjonering. Smitteverntiltak og isolasjonsprosedyrer skal iverksettes under sykehusoppholdet i henhold til lokale standarder.
- Virusmengden for cytomegalovirus, Epstein-Barr-virus, herpes simplex-virus og adenovirus vil bli fastslått ukentlig på perifert blod frem til dag +90. Hvis den er negativ gjentatte ganger, kan

testintervallet forlenges etter dag +90. Hvis du er positiv for cytomegalovirus, vil forebyggende behandling med ganciklovir, valganciklovir eller foskarnet bli administrert i henhold til lokale standarder.

- Du kan oppleve en alvorlig reduksjon i antall celler i blodet, inkludert en alvorlig reduksjon i antall nøytrofiler, i flere uker etter kondisjonering og Waskyra-infusjon. Du skal derfor overvåkes hyppig ved hjelp av fullstendig blodtelling i minst 6 uker etter infusjonen eller inntil hematopoiesen er gjenopprettet. Infeksjoner skal også behandles i henhold til standard retningslinjer og medisinsk vurdering. Du skal snakke med legen din hvis du opplever tretthet og svakhet, infeksjoner og lett får blåmerker og blødninger. Støttettransfusjon av bestrålte pakkede røde blodceller og trombocytter skal gis i henhold til medisinsk vurdering og institusjonens praksis.
- Mislykket transplantasjon er en potensielt viktig risiko etter infusjon med Waskyra. Ved vedvarende redusert antall nøytrofiler skal en vekstfaktor (granulocyttkolonistimulerende faktor) startes for å stimulere benmargsgjenoppretting, eller tidligere basert på medisinsk vurdering. Hvis mislykket transplantasjon og et lavt antall nøytrofiler vedvarer til tross for bruk av granulocyttkolonistimulerende faktor, anbefales det å administrere ikke-transfuserte autologe stamceller som reserve.
- Etter behandlingen kan du bli spurt om du ønsker å bli fulgt opp i opptil 15 år, for å få en bedre forståelse av langtidseffektene av Waskyra.
- Hvis du trenger blodoverføring før og etter at du har fått Waskyra, skal blodprodukter som gis til deg, bestråles. Det betyr at de hvite blodlegemene, de såkalte lymfocytene, har blitt redusert for å minimere risikoen for en reaksjon på transfusjonen. Legen din vil overvåke deg med tanke på eventuelle reaksjoner på blodtransfusjon.
- Når det settes inn et nytt gen i stamcellene, kan det også bidra til å øke risikoen for blodkreft som leukemi (kreft i de hvite blodlegemene) og lymfom (kreft i lymfocytter, hvite blodceller som er involvert i kroppens forsvarssystem). Selv om det så langt ikke finnes noen bevis for dette i de kliniske studiene, er dette fortsatt mulig på grunn av legemidlets beskaffenhet. Etter behandlingen vil legen din overvåke deg med tanke på eventuelle tegn på leukemi, lymfom eller maligne svulster i faste organer.
- Waskyra fremstilles ved hjelp av deler av et virus som er endret slik at de ikke kan forårsake infeksjon. Dette kan føre til et falskt positivt hiv-testresultat. Mer spesifikke tester kan brukes for å utelukke hiv-infeksjon ved behov.
- Virkestoffet i Waskyra kan midlertidig skilles ut gjennom blod, sæd, morsmelk eller kroppens avfallsstoffer, en prosess som kalles utskillelse. Etter behandling med Waskyra vil du derfor ikke kunne gi blod, blodkomponenter (plasma), organer, vev eller celler.

Når behandling med Waskyra ikke kan fullføres

Det kan hende at fremstillingen av Waskyra ikke blir vellykket hvis mengden stamceller som samles inn fra blodet ditt, ikke er tilstrekkelig, eller hvis det oppstår problemer med å fremstille legemidlet etter at stamcellene er samlet inn. I så fall kan du bli bedt om å gjenta stamcelleinnsamlingen, hvis det er mulig, eller bli tilbudt en annen behandling.

Før du får Waskyra, vil det bli gitt et kondisjonerende legemiddel for å fjerne celler fra benmargen, slik at de genmodifiserte stamcellene i Waskyra kan få plass i benmargen (*transplantasjon*).

Hvis Waskyra ikke kan gis etter at du har fått kondisjoneringslegemidlet, eller hvis de modifiserte stamcellene ikke får feste i kroppen din, kan legen gi deg en infusjon av redningsceller fra den tidligere innsamlede reserveprøven (se også avsnitt 3, «*Hvordan du bruker Waskyra*»).

Redningscellene har ikke fått tilført det fungerende *WAS*-genet og vil ikke produsere WAS-proteinet. Snakk med legen din for mer informasjon.

Sikkerhet og effekt av Waskyra hos barn yngre enn 6 måneder har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data, og Waskyra kan ikke gis til pasienter under 6 måneder.

Andre legemidler og Waskyra

Snakk med legen din dersom du bruker, nylig har brukt eller kan komme til å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler.

- Du skal ikke ta noen legemidler mot hiv-infeksjon fra minst én måned før du får mobiliseringslegemidlene eller får tatt blodprøver, til minst 7 dager etter Waskyra-infusjonen, siden disse legemidlene kan påvirke produksjonen og den tidlige funksjonen av Waskyra.
- Du må ikke få vaksiner som kalles **levende vaksiner** i 6 uker før du får kondisjoneringslegemidlet som forberedelse til behandling med Waskyra, og heller ikke etter behandlingen mens immunforsvaret ditt (kroppens forsvarssystem) er i bedring.

Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Waskyra har ingen innvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Graviditet og amming

Denne behandlingen må ikke gis under graviditet på grunn av de mulige effektene av kondisjoneringslegemidlet. Effekten av Waskyra hos gravide kvinner er ikke kjent. Snakk med legen din om graviditet etter at du har fått Waskyra.

Snakk med legen din umiddelbart hvis du er gravid eller tror du kan være gravid etter behandling med Waskyra.

Hvis du er en kvinne som kan bli gravid, vil du få en graviditetstest før du begynner med mobiliserings- og kondisjoneringslegemidler for å forsikre deg om at du ikke er gravid.

Prevensjon hos menn og kvinner

Hvis du er en kvinne som kan bli gravid, eller en mann som kan bli far til et barn, må du bruke en sikker prevensjonsmetode fra starten av mobiliseringsbehandlingen og i minst 6 måneder etter at du har fått Waskyra. Snakk med legen din om hvilke prevensjonsmetoder som er hensiktsmessige.

Amming

Amming skal opphøre under kondisjoneringen på grunn av mulige effekter av kondisjoneringslegemidlet. Det er ukjent om innholdsstoffene i Waskyra kan gå over i morsmelk.

Legen din vil snakke med deg om fordelene ved amming for barnet ditt i forhold til de potensielle risikoene ved behandlingen.

Fertilitet hos menn og kvinner

Det er ikke sikkert at du kan bli gravid eller få barn etter at du har brukt kondisjoneringslegemidlet. Du skal diskutere alternativene dine med legen før behandling. Det kan dreie seg om lagring av reproduktivt materiale (for eksempel egg eller sædceller) som kan brukes på et senere tidspunkt.

Waskyra inneholder natrium og dimetylsulfoksid (DMSO)

Dette legemidlet inneholder 35–560 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver dose. Dette tilsvarer mellom 2 % og 28 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Det anbefalte maksimumsinntaket på 2 g natrium per dag hos voksne skal nedjusteres basert på barns energibehov i forhold til voksnes behov.

Dette legemidlet inneholder 55 mg/ml DMSO (et stoff som brukes til å konservere frosne celler) som kan forårsake plutselige, alvorlige allergiske reaksjoner. Legen eller sykepleieren skal følge nøye med på om du får reaksjoner under infusjonen og hver time i 3 timer etter infusjonen.

3. Hvordan du bruker Waskyra

Siden Waskyra fremstilles av dine egne hematopoietiske stamceller, vil det bli tatt blodprøver for å forberede legemidlet ca. 2 til 3 måneder før behandlingen. Stamcellene kan hentes fra blodet ditt, gjennom en blodåre. Ta kontakt med legen din for mer informasjon.

Når stamceller samles inn fra blodet:

- Du vil få to typer legemidler før du får Waskyra:
 - **mobiliseringslegemiddel** for å flytte blodstamcellene fra benmargen og inn i blodstrømmen,
 - **kondisjoneringslegemidler** for å gjøre plass i benmargen til de nye stamcellene du vil få.

Se pakningsvedlegget til disse legemidlene for mer informasjon.

(Se avsnitt 3 «Hvordan du bruker Waskyra» og avsnitt 4 «Mulige bivirkninger» for mer informasjon om disse legemidlene, inkludert mulige bivirkninger).

- Innsamling av blodstamceller vil skje fra et midlertidig plassert sentralt venekateter. Et sentralt venekateter er et tynt, fleksibelt rør som legen setter inn i en stor vene for å få tilgang til blodomløpet ditt. Før du starter kondisjoneringsbehandlingen, får du lagt inn et nytt kateter for å muliggjøre infusjon av Waskyra og andre legemidler, samt for blodprøvetaking. Det kan oppstå bivirkninger når et kateter føres inn, som infeksjoner og blødninger, men det er ikke alle som får slike bivirkninger. Legen og sykepleierne overvåker for å se om det oppstår komplikasjoner.
- Du vil først få et såkalt «mobiliseringslegemiddel» for å flytte blodstamcellene fra benmargen over i blodstrømmen (se avsnitt 2 «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- Blodstamcellene kan deretter samles opp i en maskin som separerer blodkomponenter (*aferesemaskin*). Det kan ta mer enn én dag å samle inn nok blodstamceller til å lage Waskyra.

De innsamlede stamcellene fra blodet vil bli delt inn i:

- **Reserveprøven**, som fryses ned og oppbevares, skal gis som redningsstamceller dersom Waskyra ikke kan gis eller ikke virker (se «Når behandling med Waskyra ikke kan fullføres» i avsnitt 2).
- **Behandlingsprøven** som vil bli gitt til produsenten for å lage Waskyra ved å sette inn en fungerende kopi av WAS-genet i stamcellene i prøven.

Hvordan du får Waskyra

- Waskyra vil bli gitt på et kvalifisert behandlingssted, av leger som er opplært i å bruke denne typen legemiddel.

- Waskyra gis som drypp (infusjon) i en vene (intravenøst) gjennom et sentralt venekateter. Det er mulig at det vil bli administrert mer enn én pose med legemiddel.
- Legene vil kontrollere at alle infusjonsposene med Waskyra er identifisert som laget av din egen blodprøve.
- Waskyra er en éngangsbehandling. Du vil ikke få det flere ganger.

Når	Hva skjer	Hvorfor
Omtrent 2 måneder før infusjon med Waskyra	Mobiliseringslegemidler gis som subkutan injeksjon i 4 til 6 dager	For å flytte blodstamcellene fra benmargen og inn i blodstrømmen
Omtrent 2 måneder før infusjon med Waskyra	Mobilisert blod tappes i løpet av 2 til 3 dager	For å få blodstamceller så Waskyra kan produseres En del av stamcellene som samles inn, vil bli oppbevart separat for å kunne brukes som redningsceller ved behov
Omtrent 3 uker før infusjon med Waskyra	Et legemiddel som heter rituksimab, gis én gang i en vene gjennom kateteret	For å redusere antallet hvite blodceller som produserer antistoffer rettet mot kroppen din, og hjelpe genkorrigerte celler til å etablere seg etter infusjon av Waskyra
5 dager før infusjon av Waskyra	To kondisjoneringslegemidler (busulfan og fludarabin) gis i 2–3 dager på sykehus, i en vene gjennom et kateter.	For å forberede benmargen til behandling Disse legemidlene ødelegger celler i benmargen, slik at de kan erstattes med de genkorrigerte cellene i Waskyra
15 til 30 minutter før infusjon av Waskyra	Et legemiddel som heter antihistamin kan bli gitt	For å forebygge allergisk reaksjon på infusjonen
Start av infusjon av Waskyra	Waskyra gis som drypp (infusjon) i en vene. Dette gjøres på et sykehus og tar omtrent 30 minutter for hver infusjonspose. Antall poser varierer fra pasient til pasient.	For å injisere stamceller som inneholder det riktige WAS-genet i blodstrømmen, slik at de kan transporteres til benmargen
Etter infusjon av Waskyra	Du blir liggende på sykehuset i 4-8 uker.	For å komme deg. Du vil bli overvåket for å kontrollere om behandlingen virker. Eventuelle bivirkninger kan behandles inntil legen mener at det er trygt for deg å forlate sykehuset.

4. Mulige bivirkninger

Ingen bivirkninger har blitt knyttet til selve legemidlet under de kliniske studiene som er gjennomført med Waskyra. Prosedyrene og legemidlene som kreves for å få legemidlet, i kombinasjon med sykdomsstatusen din, kan imidlertid forårsake bivirkninger, selv om ikke alle får dem.

Alvorlige bivirkninger – oppsøk lege umiddelbart

Oppsøk lege umiddelbart hvis du merker noe av følgende (det kan være alvorlig):

En kombinasjon av flere av følgende symptomer: feber ($\geq 38^\circ\text{C}$), frysninger, hoste, kortpustethet, rask hjerterytme, forvirring, følelse av å være svært uvel. Dette kan tyde på alvorlige infeksjoner (inkludert Aspergillus-infeksjon), sepsis (inkludert Pseudomonas-sepsis) eller aspirasjonspneumoni – oppsøk lege umiddelbart.

Uvanlige blåmerker eller blødninger, blek hud, ekstrem tretthet, forvirring, redusert vannlating eller hevelser i ben/ankler kan være tegn på blodpropp i små blodårer, såkalt «trombotisk mikroangiopati» – oppsøk lege omgående.

En kombinasjon av mage-/buk smerter, hevelser, plutselig vektøkning, gulfarging av hud eller øyne (gulstott) og mørk urin kan tyde på en alvorlig leversykdom (veno-okklusiv leversykdom) som kan oppstå etter behandling med kondisjoneringslegemidler – kontakt lege umiddelbart.

Øvre mage-tarm-blødninger: oppkast av blod eller noe som ser ut som kaffegrut; svart, tjærelignende avføring; føler du vil besvime eller svimmelhet – oppsøk lege umiddelbart.

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (allergiske reaksjoner) som kan omfatte sjokk: utslett eller elveblest, kløe, rødme, hevelse i lepper, ansikt, tunge eller svelg, tungpustethet eller pustevansker, svimmelhet eller besvimelse – oppsøk øyeblikkelig medisinsk hjelp.

Reaksjon på transfusjon (under eller etter en transfusjon): feber eller frysninger, kortpustethet, bryst-/ryggsmerter, mørk urin – oppsøk lege umiddelbart.

Andre bivirkninger (listet opp etter hyppighet, med den hyppigste først)

Svært vanlige (kan ramme mer enn 1 av 10 personer)

Stomatitt (ømhet eller sår i munnen)

Vanlige (kan ramme opptil 1 av 10 personer)

Influenza

Urinveisinfeksjoner

Nøytropeni (lavt antall hvite blodceller)

Anemi (lavt antall røde blodceller)

Abdominalsmerter

Diaré, hemoragisk (blodig diaré)

Oppkast

Urtikaria

Sjokk

Hevelse i leppene

Aftøst sår (munnsår)

Erytem (rødhet i huden)

Pyreksi (feber)

Slimhinnebetennelse (betennelse i slimhinnene i munn, nese/svelg eller tarm)

Forhøyede leverenzymer (forhøyede leverenzymer i blodprøver)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Vedlegg V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Waskyra

Denne informasjonen er kun beregnet på leger.

Ettersom dette legemidlet vil bli gitt på et sykehus, er sykehuset ansvarlig for riktig oppbevaring av legemidlet før og under bruk, samt for korrekt kassering.

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etikettene på den ytre beholderen og infusjonsposen.

Bruk ikke dette legemidlet hvis infusjonsposen er skadet eller lekker.

Oppbevares ved høyst 130 °C. Ikke tin produktet før det er klart til bruk. Oppbevares i romtemperatur (20 °C – 25 °C) når det er tint, og brukes innen 2 timer. For produkter formulert med 2×10^6 celler/ml, bør maksimal tid ved romtemperatur være 45 minutter. Skal ikke fryses igjen.

Oppbevar infusjonsposen(e) i metallkassetten(e) til de skal tines.

Ikke åpne omslagsposen før tining.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Waskyra

Virkestoffet er etuvetidigenautotemcel og består av dine egne stamceller som inneholder fungerende kopier av WAS-genet.

Hver pasientspesifikke infusjonspose med Waskyra inneholder $2\text{--}10 \times 10^6$ celler/ml levedyktig CD34+-anriket cellepopulasjon ved en batchavhengig konsentrasjon.

De øvrige innholdsstoffene er dimetylsulfoksid (DMSO), natriumklorid og human albuminoppløsning (se avsnitt 2, «*Waskyra inneholder natrium og DMSO*»).

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte humane blodceller.

Hvordan Waskyra ser ut og innholdet i pakningen

Waskyra infusjonsvæske, dispersjon er en klar til lett uklar, fargeløs til gul eller rosa celledispersjon.

Waskyra leveres i 50 ml infusjonspose(r) av etylenvinylacetat (EVA) som inneholder 10–20 ml dispersjon til infusjon. Hver infusjonspose med to tilgjengelige spike-porter er pakket i en EVA-omslagspose som er plassert i en metallkassett.

Waskyra fraktes fra produksjonsanlegget til behandlingsstedets lager i en kryokassett, som kan inneholde flere metallkassetter beregnet på én enkelt pasient. Hver metallkassett inneholder én infusjonspose med Waskyra.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Roma
Italia

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Det er viktig at du leser hele innholdet i denne prosedyren før du administrerer Waskyra.

Forholdsregler som skal tas før håndtering eller administrering av legemidlet

Waskyra skal transporteres innenfor anlegget i lukkede, bruddsikre og lekkasjesikre beholdere.

- Dette legemidlet inneholder genmodifiserte humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Waskyra, skal ta nødvendige forholdsregler (bruk av hansker, verneklær og øyebeskyttelse) for å unngå potensiell overføring av smittsomme sykdommer.
- Waskyra må alltid oppbevares ved $< -130^{\circ}\text{C}$ inntil innholdet i posen tines for infusjon.
- Det totale antallet infusjonsposer som skal administreres, må også bekreftes med den pasientspesifikke informasjonen på partiinformasjonsarket (LIS).

Definere dosen som skal administreres

- Infusjonsvolumet må vurderes nøye i forhold til pasientens alder og vekt. Når dosen med Waskyra som skal infunderes utgjør mer enn én pose, skal det før infusjon sikres at volumet av legemiddel som skal infunderes, er forenlig med den anbefalte grensen for DMSO, dvs. at det totale volumet av DMSO som administreres, skal være $< 1\%$ av pasientens estimerte plasmavolum. Derfor skal det maksimale volumet av Waskyra som skal administreres, være $< 20\%$ av pasientens estimerte plasmavolum.

Forberedelse til infusjonen

- En pasient kan ha flere infusjonsposer. Hver infusjonspose er plassert i en omslagspose som ligger i en metallkassett.
- De innpakke de infusjonsposene må oppbevares i metallkassetten(e) i dampfasen av flytende nitrogen ved $< -130^{\circ}\text{C}$ til de er klare til å tines og infunderes.
- Gjør rede for alle infusjonsposene og bekreft at alle infusjonsposene er innenfor utløpsdatoen, ved hjelp av medfølgende partiinformasjonsark.

Kontroll før tining

- Ikke ta metallkassetten ut av kryogenisk oppbevaring og tin Waskyra før pasienten er klar til å få infusjonen. Tidspunktet for tining av infusjonsposen(e) som inneholder Waskyra og infusjonen, skal koordineres. Bekreft infusjonstiden på forhånd og juster starttiden for tining slik at Waskyra er tilgjengelig for infusjon når mottakeren er klar.
- Åpne metallkassetten og inspiser omslagsposen og infusjonsposen for eventuelle brudd før tining. Hvis en infusjonspose er kompromittert, skal du følge de lokale retningslinjene for håndtering av avfall fra humant materiale og umiddelbart kontakt innehaveren av markedsføringstillatelsen.
- Før tining av Waskyra må det verifiseres at pasientens identitet stemmer overens med den unike pasientinformasjonen som er oppgitt på pakningsetikettene. Waskyra er kun beregnet til autolog bruk. Ikke tin eller infunder Waskyra hvis informasjonen på den pasientspesifikke etiketten på infusjonsposen ikke stemmer overens med den tiltenkte pasienten.

Tining

Etter at infusjonsposen er tatt forsiktig ut av metallkassetten, skal du tine infusjonsposen i den forseglede omslagsposen ved 37 °C i et kontrollert tineapparat til det ikke er synlig is i infusjonsposen.

- Når tiningen er fullført, skal posen straks tas ut av tineapparatet. For å opprettholde produktets levedyktighet anbefales det at Waskyra administreres umiddelbart etter tining.
- Omslagsposen skal åpnes forsiktig for å fjerne infusjonsposen, som skal oppbevares i romtemperatur (20 °C – 25 °C) frem til infundering.
- Masser infusjonsposen forsiktig for å resuspendere cellene. Innholdet i infusjonsposen skal inspiseres for eventuelle gjenværende synlige celleaggregater. Små klumper av cellulært materiale skal løses opp ved forsiktig manuell blanding. Ikke rist posen.
- Det skal ikke tas prøver av infusjonsposen, den skal ikke vaskes, spinnes, og/eller resuspenderes i nye medier før infusjon.
- Waskyra skal ikke bestråles, da bestråling kan føre til inaktivering av produktet.
- Hvis det er levert mer enn én infusjonspose til pasientens behandlingsdose, skal den neste posen først tines etter at innholdet i den foregående posen er fullstendig infundert.

Administrasjon

- Waskyra skal administreres som en intravenøs infusjon via et sentralt venekateter, i henhold til det kvalifiserte behandlingssenterets standardprosedyrer for celleterapiprodukter.
- Det anbefalte administrasjonssettet består av et blodtransfusjonssett utstyrt med et 200 µm-filter.
- Hver pose skal infunderes ved hjelp av tyngdekraften innen 2 timer etter tining, inkludert eventuelle avbrudd under infusjonen, for å opprettholde maksimal levedyktighet av produktet.
- Maksimal infusjonshastighet er 5 ml/kg/t, og innholdet i hver pose skal infunderes i løpet av ca. 30 minutter.
- Når det er behov for mer enn én pose med Waskyra, skal bare én pose med legemiddel tines om gangen.

- Pasienter som ikke tidligere har vært eksponert for DMSO, skal observeres nøye. Vitale tegn (blodtrykk, hjerterefrekvens og oksygenmetning) og forekomsten av symptomer skal overvåkes i opptil 3 timer etter infusjonen.
- Ved slutten av infusjonen skylles all Waskyra som ligger igjen i infusjonsposen og eventuelle tilhørende slanger, med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, for å sikre at så mange celler som mulig blir infundert til pasienten. Infusjonsvolumet må vurderes nøye i forhold til pasientens alder og vekt.

Forholdsregler som skal tas ved kassering av legemidlet

Ubrukte legemidler og alt materiale som har vært i kontakt med Waskyra (fast og flytende avfall), skal håndteres og kasseres som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av materiale som stammer fra mennesker.

Utilsiktet eksponering

- Ved utilsiktet eksponering skal lokale retningslinjer for håndtering av materialer som stammer fra mennesker, følges. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Waskyra, må dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.