

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Waskyra $2-10 \times 10^6$ komórek/ml dyspersja do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Waskyra (etuwytydigen autotemcel) to produkt na bazie populacji wzbogaconej w zmodyfikowane genetycznie autologiczne komórki CD34+, zawierający krwiotwórcze i progenitorowe komórki (HSPC) transdukowane w warunkach *ex vivo* z wykorzystaniem wektora lentiwirusowego kodującego ludzki gen WAS.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każdy worek infuzyjny produktu Waskyra dla danego pacjenta zawiera etuwytydigen autotemcel w zależnym od serii stężeniu populacji wzbogaconej w zmodyfikowane genetycznie autologiczne komórki CD34+.

Ten produkt leczniczy jest pakowany w jeden albo większą liczbę worków infuzyjnych zawierających łącznie dyspersję do infuzji z $2-10 \times 10^6$ komórek/ml populacji wzbogaconej w żywotne, zmodyfikowane genetycznie autologiczne komórki CD34⁺ zawieszonych w roztworze do krioprezervacji.

Każdy worek infuzyjny dla danego pacjenta zawiera 10 do 20 ml dyspersji do infuzji.

Informacje o składzie ilościowym produktu leczniczego, w tym o stężeniu zależnym od serii i liczbie worków infuzyjnych przeznaczonych do podania, zamieszczono w arkuszu informacyjnym serii (LIS) załączonym do produktu leczniczego do zastosowania terapeutycznego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera 3,5 mg sodu w każdym mililitrze oraz 55 mg dimetylosulfotlenku (DMSO) w każdym mililitrze (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do infuzji.

Dyspersja przezroczysta do lekko mętnej, bezbarwna do żółtej albo różowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Waskyra jest wskazany w leczeniu pacjentów od 6. miesiąca życia z zespołem Wiskotta-Aldricha (WAS) i mutacją w genie WAS, dla których odpowiednią strategią leczenia jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. HSC – *haematopoietic stem cell*), lecz nie jest dostępny odpowiedni spokrewniony dawca komórek macierzystych z dopasowaniem ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Waskyra musi być podawany w kwalifikowanym ośrodku leczniczym przez lekarza z doświadczeniem w przeszczepianiu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. HSCT – *haematopoietic stem cell transplantation*) i przeszkolonego w zakresie podawania produktu leczniczego i postępowania z pacjentami leczonymi takim produktem.

Przed rozpoczęciem mobilizacji, aferezy i kondycjonowania o zmniejszonej intensywności należy potwierdzić, że pacjent jest odpowiednim kandydatem do przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC).

Lekarze powinni zapoznać się z ChPL produktów leczniczych stosowanych w leczeniu wstępnym, mobilizacji krwi obwodowej i kondycjonowaniu, aby przekazać pacjentowi odpowiednie wytyczne.

Dawkowanie

Produkt Waskyra jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego i powinien zostać podany jeden raz (patrz punkt 4.4).

Leczenie obejmuje pojedynczą dawkę do infuzji, zawierającą żywotne komórki CD34⁺ w postaci dyspersji w jednym albo większej liczbie worków infuzyjnych.

Przeznaczoną do podania dawkę produktu Waskyra określa się na podstawie masy ciała pacjenta w momencie podania infuzji.

Minimalna zalecana dawka produktu wynosi 7×10^6 komórek CD34⁺/kg mc.

Maksymalna podawana objętość produktu Waskyra powinna wynosić <20% szacowanej objętości osocza u pacjenta (patrz punkt 4.4 oraz punkt 6.6).

Dodatkowe informacje o dawkowaniu podano w załączonym arkuszu informacyjnym serii (ang. LIS – *Lot Information Sheet*).

Leczenie wstępne i kondycjonowanie

Przed rozpoczęciem podawania rytuksymabu i kondycjonowania lekarz prowadzący powinien potwierdzić, że podanie terapii genowej autologicznymi HSPC jest klinicznie odpowiednie w danym przypadku (patrz punkt 4.4).

Nie należy rozpoczynać kondycjonowania, dopóki cały zestaw worków infuzyjnych z dawką produktu Waskyra nie zostanie otrzymany i zmagazynowany w placówce zajmującej się podaniem i nie zostanie potwierdzona dostępność zapasowej próbki.

Mobilizacja i afereza krwi obwodowej

Autologiczne komórki CD34⁺ izoluje się z krwi obwodowej poddanej mobilizacji. Odbywa się to za pomocą jednego lub kilku cykli aferezy po mobilizacji krwi obwodowej.

W celu pozyskania komórek CD34⁺ do wytworzenia produktu leczniczego i autologicznej próbki zapasowej pacjenci muszą zostać poddani mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych i

progenitorowych (HSPC) za pomocą czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) i pleryksaforu, a następnie leukaferizie.

Do wytworzenia produktu leczniczego zaleca się pobranie docelowej liczby HSPC wynoszącej 40×10^6 komórek CD34+/kg. Ponadto należy pobrać co najmniej 3×10^6 komórek CD34+/kg jako autologiczną próbkę zapasową. Komórki zapasowe można pobrać albo metodą aferezy krwi obwodowej po mobilizacji, albo przez pobranie szpiku kostnego.

Leczenie wstępne rytuksymabem i schemat kondycjonowania o zmniejszonej intensywności

Zalecanymi produktami leczniczymi do kondycjonowania są busulfan i fludarabina.

	Dni przed infuzją leczniczą	Schemat dawkowania	Dawka
Rytuksymab	Dzień -22 (+/- 1 dzień)	Infuzję pojedynczej dawki dożyłnej postaci rytuksymabu — monoklonalnego przeciwciała anty-CD20 — zaleca się przeprowadzić w dniu -22 (+/- 1 dzień) przed infuzją produktu Waskyra w celu zmniejszenia liczby limfocytów B przed leczeniem. Szybkość infuzji zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) Aby ograniczyć występowanie potencjalnych działań niepożądanych, infuzję rytuksymabu należy poprzedzić odpowiednią premedykacją dożylnym lekiem przeciwhistaminowym, paracetamolem i steroidami, zgodnie ze standardowymi procedurami. Podanie tych leków należy powtórzyć po 6 godzinach.	375 mg/m ²
Busulfan	Od dnia -4 do dnia -2	Pacjenci otrzymują zależne od masy ciała dożyłne dawki busulfanu. Przewiduje się łącznie 8 dawek podawanych co 6 godzin od dnia -4 do dnia -2. Jeśli docelowe AUC równe 48 000 ng/ml*h ($\pm 10\%$) nie zostanie osiągnięte po podaniu 8 dawek, można podać kolejne dawki. Dawkowanie należy przerwać, jeśli docelowe AUC zostanie osiągnięte przed ósmą dawką. Dawkę dostosowuje się zależnie od stężeń PK busulfanu, aby osiągnąć docelowe skumulowane AUC równe 48 000 ng/ml*h ($\pm 10\%$). Infuzję komórek zawartych w produkcie Waskyra planuje się tak, aby zapewnić co najmniej 24-godzinny okres	Dawka początkowa busulfanu zależy od masy ciała pacjenta zgodnie z następującym schematem: • 1 mg/kg/dawkę (<9 kg); • 1,2 mg/kg/dawkę (9–16 kg); • 1,1 mg/kg/dawkę (>16–23 kg); • 0,95 mg/kg/dawkę (>23–34 kg); • 0,8 mg/kg/dawkę (>34 kg). Kolejne dawki busulfanu należy oszacować na podstawie próbek farmakokinetycznych (PK) i odpowiednio dostosować. Analizę PK busulfanu należy przeprowadzić poprzez seryjne pobieranie próbek krwi przed infuzją i po infuzji co najmniej dwóch oddzielnych dawek, zwykle pierwszej i piątej.

		wyplukiwania od ostatniej dawki busulfanu.	Należy zwrócić szczególną uwagę na dawkowanie busulfanu, aby osiągnąć docelowe skumulowane AUC równe 48 000 ng/ml*h ($\pm 10\%$). Dawkę należy dostosować, jeśli całkowite przewidywane AUC wykazuje odchylenie o ponad 10% względem wartości docelowej (całkowite przewidywane AUC wynosi $<43\,200$ ng/ml*h lub $>52\,800$ ng/ml*h). Liczbę dawek busulfanu można zmniejszyć, jeśli skumulowane przewidywane AUC jest zbyt wysokie.
Fludarabina	Dzień –4 i dzień –3	Fludarabinę podaje się dożylnie raz na dobę w dniu –4 i dniu –3. Szybkość infuzji powinna być zgodna z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) dla fludarabiny.	30 mg/m ² /dobę
C = pole powierzchni pod krzywą; PK = farmakokinetyczny; m ² = metr kwadratowy			

Profilaktyka i leczenie zakażeń podczas leczenia wstępnego

Należy rozważyć profilaktyczne i empiryczne stosowanie środków przeciwważnych (przeciwko zakażeniom bakteryjnym, grzybiczym, wirusowym) w celu zapobiegania zakażeniom i ich leczenia, zwłaszcza w okresie neutropenii po kondycjonowaniu (patrz punkt 4.4). W trakcie hospitalizacji, zgodnie z miejscowymi standardami, należy stosować środki kontroli zakażeń i procedury izolacji.

Premedykacja

Na 15–30 minut przed infuzją produktu Waskyra zaleca się zastosowanie antyalergicznym produktów leczniczych, takich jak chlorfeniramina podawana dożylnie, w celu ograniczenia prawdopodobieństwa reakcji alergicznej na infuzję.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Produktu Waskyra nie badano u pacjentów w wieku >65 lat.

Pacjenci z dodatnim wynikiem badania serologicznego na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV), wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) lub wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV)

Produktu Waskyra nie badano u pacjentów z HIV-1, HIV-2, aktywnym HBV ani aktywnym HCV. Przed pobraniem komórek do produkcji pacjenci powinni zostać przebadani pod kątem obecności HIV-1, HIV-2, HBV i HCV oraz wszelkich innych czynników zakaźnych zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami hematologicznymi

Produktu Waskyra nie badano u pacjentów z oznakami mielodysplazji, zmianami cytogenetycznymi charakterystycznymi dla zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej lub innymi poważnymi zaburzeniami hematologicznymi. U tych pacjentów nie zaleca się leczenia produktem Waskyra.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa ani skuteczności leczenia produktem Waskyra u pacjentów w wieku <6 miesięcy. Dane nie są dostępne.

Sposób podania

Produkt Waskyra jest przeznaczony wyłącznie do infuzji dożyłnej.

Przed podaniem infuzji produktu Waskyra należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta odpowiada podstawowym niepowtarzalnym danym pacjenta umieszczonym na etykietach worków infuzyjnych z produktem Waskyra oraz w załączonych dokumentach. Jeżeli worków z produktem Waskyra potrzeba więcej niż jeden, należy podawać po jednym worku produktu leczniczego. Całkowita liczba przeznaczonych do podania worków infuzyjnych musi zostać także sprawdzona z dotyczącymi danego pacjenta informacjami w arkuszu informacyjnym serii (LIS) (patrz punkt 4.4).

Infuzję produktu Waskyra planuje się tak, aby zapewnić co najmniej 24-godzinny okres wypłukiwania od ostatniej dawki busulfanu.

Należy skoordynować czas rozmrożenia i podania produktu Waskyra. Należy zawczasu potwierdzić moment rozpoczęcia infuzji z uwzględnieniem czasu rozmrażania, tak aby produkt Waskyra był dostępny, gdy pacjent będzie gotowy. Aby zachować żywotność produktu Waskyra, zaleca się podać go natychmiast po rozmrożeniu. Podawanie produktu należy zakończyć w ciągu 2 godzin od momentu rozmrożenia.

Podawanie

Produkt należy podawać w infuzji dożyłnej przez cewnik centralny. Jeżeli worków z produktem Waskyra jest więcej niż jeden, należy rozmrażać po jednym worku produktu leczniczego. Zawartość każdego z worków należy podawać z szybkością infuzji nieprzekraczającą 5 ml/kg/h, w czasie około 30 minut. Zalecany zestaw do podawania to zestaw do przetaczania krwi wyposażony w filtr 200 µm.

Pacjentów należy uważnie monitorować przed rozpoczęciem, w trakcie i po zakończeniu infuzji. Co 10 minut w trakcie infuzji oraz co godzinę przez 3 godziny po jej zakończeniu należy kontrolować parametry życiowe (ciśnienie krwi, tętno i saturacja tlenem) oraz obserwować pod kątem ewentualnych objawów (patrz punkt 4.4).

Pacjentom należy często badać morfologię krwi przez co najmniej 6 tygodni po infuzji lub do momentu przywrócenia czynności układu krwiotwórczego, a w przypadku zakażeń postępować zgodnie ze standardowymi wytycznymi i praktyką lekarską (patrz punkt 4.4).

Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania, podawania, środków podejmowanych w razie przypadkowego narażenia na działanie i usuwania produktu Waskyra, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wcześniejsza terapia genowa za pomocą krwiotwórczych komórek macierzystych lub alogenicznego przeszczepu HSC z oznakami obecności resztkowych komórek dawcy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Należy stosować wymogi dotyczące identyfikowalności produktów leczniczych terapii zaawansowanej na bazie komórek. W celu zapewnienia identyfikowalności nazwę produktu, numer serii oraz imię i nazwisko leczonego pacjenta należy zachować przez 30 lat od upływu terminu ważności produktu.

Zastosowanie autologiczne

Produkt Waskyra jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego i w żadnych okolicznościach nie należy podawać go innym pacjentom. Produktu Waskyra nie należy podawać, jeśli informacje na etykiecie produktu oraz w arkuszu informacyjnym serii (LIS) nie odpowiadają tożsamości pacjenta.

Działania niepożądane związane z wiekiem

Terapię genową zaleca się stosować w młodszym wieku. Ryzyko zaburzeń autoimmunologicznych przed terapią genową, a także ryzyko niepełnego odwrócenia klinicznej autoimmunizacji po terapii genowej pojawiały się częściej w grupie wiekowej >5 lat. Ponadto starsi pacjenci mogą wymagać dokładnych badań przesiewowych pod kątem schorzeń, które mogą wiązać się z wyższym ryzykiem niepożądanych reakcji na kondycjonowanie.

Mobilizacja, rytuksymab i kondycjonujące produkty lecznicze

Przed zaplanowaniem pobrania komórek należy uwzględnić ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące mobilizacji, rytuksymabu i produktów leczniczych do kondycjonowania.

Powikłania związane z cewnikiem centralnym (CVC)

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zakażenia i krwawienia związane ze stosowaniem cewników centralnych (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem potencjalnych zakażeń i powikłań związanych z użyciem cewnika.

Nadwrażliwość i reakcje związane z wlewem

Dimetylosulfotlenek (DMSO), jedna z substancji pomocniczych w produkcie Waskyra, może powodować poważne reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję. Pacjentów należy uważnie obserwować w trakcie i po zakończeniu infuzji. Przed rozpoczęciem infuzji, co około 10 minut w jej trakcie oraz co godzinę przez 3 godziny po jej zakończeniu należy kontrolować parametry życiowe (ciśnienie krwi, tętno i saturację tlenem) oraz monitorować pod kątem ewentualnych objawów.

Przed infuzją należy upewnić się, że całkowita podawana objętość DMSO wynosi <1% szacowanej objętości osocza u pacjenta. Maksymalna podawana objętość produktu Waskyra powinna zatem wynosić <20% szacowanej objętości osocza u pacjenta (patrz punkt 6.6).

Długotrwała cytopenia i niepowodzenie przeszczepu

U pacjentów może dochodzić do ciężkich cytopenii, w tym ciężkiej neutropenii, definiowanej jako bezwzględna liczba neutrofili (ANC) <500 komórek/ μ l, trwającej kilka tygodni po zastosowaniu kondycjonowania o zmniejszonej intensywności i podaniu produktu Waskyra. Pacjentom należy często badać morfologię krwi przez co najmniej 6 tygodni po infuzji lub do momentu przywrócenia czynności układu krwiotwórczego, a w przypadku zakażeń postępować zgodnie ze standardowymi wytycznymi i praktyką lekarską. Zgodnie z rozeznaniem lekarza i praktyką stosowaną w placówce należy podawać pomocnicze przetoczenia napromieniowanego koncentratu krwinek czerwonych i płytek krwi.

Nieprzyjęcie się przeszczepu to potencjalnie istotne zagrożenie, definiowane jako nieuzyskanie bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) wynoszącej >500 komórek/ μ l, z towarzyszącym brakiem przesłanek świadczących o regeneracji szpiku kostnego (tj. szpikiem hipokomórkowym) do dnia 60 po podaniu produktu Waskyra. W przypadku utrzymującej się neutropenii należy rozpocząć podawanie G-CSF w celu stymulacji regeneracji szpiku kostnego; [można to też zrobić] wcześniej zależnie od decyzji lekarza. W przypadku nieprzyjęcia się przeszczepu i utrzymywania się neutropenii pomimo zastosowania czynnika wzrostu kolonii granulocytów zaleca się podanie zapasowych nietransdukowanych autologicznych komórek macierzystych.

Transmisja czynnika zakaźnego

Choć produkt Waskyra jest badany pod kątem jałowości i obecności mykoplazmy, istnieje ryzyko transmisji czynników zakaźnych. Fachowy personel medyczny podający produkt Waskyra muszą więc monitorować pacjentów pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia po podaniu leczenia oraz w razie konieczności włączyć odpowiednie leczenie.

Testy serologiczne

U wszystkich pacjentów przed mobilizacją należy wykonać testy w kierunku HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV i mykoplazmy, aby źródłowy materiał komórkowy mógł zostać przyjęty do wytworzenia produktu Waskyra.

Interferencje z badaniami pod kątem HIV

Ze względu na występowanie ograniczonych, krótkich fragmentów identycznych informacji genetycznych między wektorem lentiwirusowym wykorzystanym do opracowania produktu Waskyra a HIV, niektóre testy w kierunku kwasów nukleinowych HIV (ang. NAT – *nucleic acid tests*) mogą dać wynik fałszywie dodatni.

U pacjentów, którym podano produkt Waskyra, prawdopodobne jest zatem uzyskanie dodatniego wyniku badania metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) w kierunku wirusa HIV ze względu na insercję prowirusa wektora lentiwirusowego, co powoduje fałszywie dodatni wynik testu na obecność wirusa HIV. W związku z tym u pacjentów, którzy otrzymali produkt Waskyra, nie należy wykonywać badań przesiewowych w kierunku zakażenia wirusem HIV metodą PCR.

Stosowanie środków antyretrowirusowych

Pacjenci nie powinni przyjmować antyretrowirusowych produktów leczniczych w okresie od co najmniej miesiąca przed mobilizacją do upływu co najmniej 7 dni po podaniu produktu Waskyra (patrz punkt 4.5). Jeżeli pacjent wymaga zastosowania leków antyretrowirusowych po ekspozycji na wirusa HIV/HTLV, leczenie produktem Waskyra należy odłożyć do momentu wykonania badania Western-Blot w kierunku HIV/HTLV i oceny wirerii po 6 miesiącach od ekspozycji.

Ryzyko insercyjnej onkogenezy

Istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia białaczki lub chłoniaka po zastosowaniu leczenia produktem Waskyra. W przypadku podejrzenia lub potwierdzenia nowotworu złośliwego należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym w celu uzyskania szczegółowych instrukcji dotyczących pobierania próbek do analizy miejsca integracji wektora (ISA) i badań proliferacji klonalnej (patrz lista kontrolna badań w przypadku nowotworu złośliwego i dane kontaktowe podmiotu odpowiedzialnego w materiałach edukacyjnych / dotyczących bezpieczeństwa).

Donacja krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem Waskyra nie powinni nigdy w przyszłości zostawać dawcami osocza, krwi, narządów, tkanek i komórek do celów transplantacyjnych. Informację tę zawarto w karcie pacjenta, którą należy wydać pacjentowi po zakończeniu leczenia.

Po podaniu produktu Waskyra

Po zakończeniu infuzji należy zastosować standardowe procedury postępowania po przeszczepieniu HSPC.

Miano cytomegalowirusa (ang. CMV – *cytomegalovirus*), wirusa Epsteina-Barr (ang. EBV – *Epstein-Barr virus*), wirusa opryszczki 6 (ang. HSV6 – *herpes simplex virus-6*) i adenowirusa należy badać co tydzień za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) z krwi obwodowej aż do dnia +90. W przypadku powtarzających się wyników ujemnych po dniu +90 odstęp czasu między kolejnymi badaniami można wydłużyć. W razie stwierdzenia obecności CMV pacjent powinien otrzymać prewencyjnie gancyklowir, walgancyklowir lub foscarnet, zgodnie z lokalnymi standardami.

Leczenie profilaktyczne rytuksymabem podaje się w razie dodatniego wyniku testu na obecność EBV przed terapią genową lub po tej terapii w przypadku powtarzających się wzrostów miana EBV, zgodnie z lokalnymi standardami.

Stężenie immunoglobuliny G w surowicy należy utrzymywać powyżej 5 g/l, aby zapobiec potencjalnym zakażeniom w związku z ciężką hipogammaglobulinemią wynikłą z niedoboru odporności związanego z chorobą, podawania rytuksymabu i kondycjonowania.

Wszelkie produkty krwiopochodne podawane po infuzji produktu Waskyra powinny być napromieniane.

Obserwacja długoterminowa

Pacjenci, którzy otrzymają produkt Waskyra, powinni zostać włączeni do badania porejestacyjnego i być pod czynną obserwacją przez okres do 15 lat po infuzji. Lekarze prowadzący powinni umawiać coroczne oceny kliniczne (w tym badania morfologii krwi, biochemiczne i kontrole pod kątem nowotworów złośliwych) zgodnie z zasadami porejestacyjnego badania bezpieczeństwa.

Materiały edukacyjne / dotyczące bezpieczeństwa

Pracownicy medyczni prowadzący leczenie pacjenta z WAS produktem Waskyra, sami pacjenci lub ich rodzice/opiekunowie otrzymają materiały edukacyjne / dotyczące bezpieczeństwa, które mają na celu ułatwić podejmowanie świadomych decyzji przez pracowników medycznych i pacjentów oraz rodziców/opiekunów na podstawie zidentyfikowanych korzyści i ryzyka związanych ze stosowaniem produktu Waskyra i ograniczyć ryzyko dla pacjentów.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera 3,5 mg sodu w każdym mililitrze.

U dorosłych może to oznaczać 35–560 mg sodu na dawkę, w zależności od objętości produktu leczniczego. Odpowiada to 2 do 28% maksymalnego dobowego spożycia zalecanego przez WHO, wynoszącego 2 g sodu dla osoby dorosłej.

Teoretyczna zawartość sodu w produkcie leczniczym w populacji pediatrycznej może wynosić od 2,3 do 56% maksymalnego dobowego spożycia zalecanego przez WHO dla dzieci, jednak wartość ta może się różnić w zależności od masy ciała, wieku pacjenta i objętości produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Należy wziąć pod uwagę interakcje między produktami leczniczymi stosowanymi do mobilizacji i kondycjonowania.

Pacjenci nie powinni przyjmować antyretrowirusowych produktów leczniczych w okresie od co najmniej miesiąca przed mobilizacją do upływu co najmniej 7 dni po podaniu produktu Waskyra (patrz punkt 4.4).

Żywe szczepionki

Nie badano bezpieczeństwa immunizacji żywymi szczepionkami wirusowymi w trakcie leczenia ani po leczeniu produktem Waskyra. Nie zaleca się szczepienia żywymi szczepionkami wirusowymi przez 6 tygodni przed otrzymaniem leku kondycjonującego w ramach przygotowania do leczenia produktem Waskyra ani po leczeniu, aż do momentu przywrócenia czynności układu odpornościowego po leczeniu produktem Waskyra.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Waskyra u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej ani rozwojowej etuwetydigenu autotemcelu na zwierzętach.

Ujemny wynik testu ciążowego z surowicy należy potwierdzić przed rozpoczęciem każdego cyklu mobilizacji i ponownie potwierdzić przed kondycjonowaniem mieloablacyjnym.

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę i mężczyźni zdolni do spłodzenia dziecka muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji od rozpoczęcia mobilizacji aż do upływu co najmniej 6 miesięcy po podaniu kondycjonowania mieloablacyjnego. Należy również zapoznać się z charakterystykami produktów leczniczych stosowanych do mobilizacji, leczenia wstępnego i kondycjonowania mieloablacyjnego.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt Waskyra przenika do mleka ludzkiego lub do organizmu dziecka karmionego piersią. Brak dostępnych danych.

Podczas kondycjonowania i podawania produktu Waskyra należy przerwać karmienie piersią ze względu na potencjalne ryzyko związane z kondycjonowaniem.

Decyzję o karmieniu piersią po leczeniu produktem Waskyra należy omówić z lekarzem prowadzącym, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i potencjalne zdarzenia niepożądane wynikłe z podania produktu Waskyra lub z choroby podstawowej.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Waskyra na płodność u ludzi. Nie oceniano wpływu na płodność samców i samic w badaniach na zwierzętach. Dostępne są dane dotyczące ryzyka niepłodności wskutek kondycjonowania mieloablacyjnego. Dlatego zaleca się rozważenie zastosowania przed leczeniem metod zachowania płodności, takich jak krioprezervacja nasienia lub komórek jajowych, jeśli to możliwe.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Waskyra nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy uwzględnić wpływ środków stosowanych w mobilizacji i kondycjonowaniu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Leczenie produktem Waskyra poprzedzają różnorakie procedury medyczne, tj. pozyskanie krwiotwórczych komórek macierzystych przez mobilizację krwi obwodowej za pomocą G-CSF i pleryksaforu, a następnie afereza, leczenie wstępne rytuksymabem (przeciwciałem monoklonalnym przeciwko CD20) i kondycjonowanie o zmniejszonej intensywności, które same niosą ze sobą pewne ryzyko. W ocenie bezpieczeństwa leczenia produktem Waskyra oprócz zagrożeń związanych z terapią genową należy uwzględnić profil bezpieczeństwa i charakterystykę produktów leczniczych stosowanych do mobilizacji komórek krwi obwodowej oraz kondycjonowania stosowanego przed terapią i kondycjonowania o zmniejszonej intensywności.

Działania niepożądane przypisywano schematowi kondycjonowania przed leczeniem (w tym mobilizacji/leukaferizie) i stanom w miejscu podania (bardzo często zgłaszane zakażenia związane z wyrobem, krwotoki w miejscu wprowadzenia cewnika).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu Waskyra oceniano u 28 pacjentów z WAS. Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 5,67 roku (zakres: 0,37–13,26 roku).

Ze względu na niewielką populację pacjentów działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli nie dają pełnego poglądu na charakter i częstość takich działań.

Działania niepożądane wymieniono w podziale na klasy układów i narządów według MedDRA i według częstości występowania. Częstości definiuje się następująco: bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$).

Tabela 1: Działania niepożądane przypisywane mobilizacji/aferezie i leczeniu wstępnemu (G-CSF $\pm$ pleryksafor, rytuksymab)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Aspergiloza Grypa Zakażenia układu moczowego Sepsa wywołana przez <i>Pseudomonas</i> Zachłystowe zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość na lek
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej	Ból w jamie brzusznej Biegunka krwotoczna Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego Opuchlizna wargi
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Rumień

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka

Tabela 2: Działania niepożądane przypisywane kondycjonowaniu o zmniejszonej intensywności (busulfan i fludarabina)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia Mikroangiopatia zakrzepowa
Zaburzenia naczyniowe		Wstrząs
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej	Wymioty Wrzód aftowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Choroba weno-okluzyjna wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zapalenie błon śluzowych
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Reakcja poprzetoczeniowa

Bardzo często zgłaszanymi stanami w miejscu podania były zakażenia związane z wyrobem i krwotok w miejscu wprowadzenia cewnika.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie są dostępne dane z badań klinicznych dotyczące przedawkowania produktu Waskyra.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: jeszcze nie przydzielona, kod ATC: jeszcze nie przydzielony

Mechanizm działania

Etuwetydigen autotemcel to modyfikowane genetycznie w warunkach *ex vivo* autologiczne krwiotwórcze komórki macierzyste i progenitorowe CD34⁺ stosowane jako terapia genowa. Autologiczne krwiotwórcze komórki macierzyste i progenitorowe (HSPC) CD34⁺ są pobierane i koncentrowane ze zmobilizowanej krwi obwodowej pacjenta i transdukowane wektorem lentiwirusowym (LVV), który dokonuje insercji do genomu komórki jednej lub więcej kopii komplementarnego kwasu deoksyrybonukleinowego (cDNA) kodującego ludzki gen *WAS*, dzięki

czemu genetycznie zmodyfikowane komórki stają się zdolne do ekspresji funkcjonalnego białka WAS. Po podaniu zmodyfikowane genetycznie komórki zasiedlają i odbudowują przedział komórek krwiotwórczych. Zmodyfikowane genetycznie komórki zawierające prawidłowe białko WAS (WASP) różnicują się i wytwarzają biologicznie czynne limfoidalne i szpikowe komórki progenitorowe, których potomstwo wykazuje ekspresję białka WAS.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność produktu Waskyra oceniano w programie rozwoju klinicznego, który obejmował dane od łącznie 27 pacjentów leczonych świeżym preparatem w ramach jednego badania klinicznego (n=8), preparatem krioprezerwowanym w ramach drugiego badania klinicznego (n=10) i świeżym preparatem w ramach programu indywidualnego stosowania (CUP) i zwolnienia dotyczącego szpitali (HE), co łącznie określa się jako program rozszerzonego dostępu (EAP) (HE: n=3; CUP: n=6).

Badanie OTL-103-4

Główne dowody skuteczności pochodzą z tego badania klinicznego, w którym 10 pacjentów otrzymało etuwetydigen autotemcel. Wszystkich 10 uczestników ukończyło co najmniej 2-letnią obserwację, a 8 ukończyło 3 lata obserwacji. Sześcioro uczestników odbyło wizytę kontrolną po 5 latach.

Pacjenci kwalifikowali się do badania, jeśli rozpoznano u nich WAS definiowany jako obecność mutacji genetycznej i co najmniej jednego z następujących kryteriów: a) ciężka mutacja *WAS*, b) brak ekspresji białka zespołu Wiskotta-Aldricha (WASP), c) wysoka punktacja kliniczna (≥ 3 w skali Zhu) i brak dostępnego spokrewnionego dawcy krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC) zgodnego pod względem ludzkich antygenów leukocytarnych.

Mutacja genu *WAS* została sklasyfikowana jako ciężka u wszystkich uczestników z wyjątkiem jednego, u którego ciężkość mutacji była nieznana. U wszystkich uczestników w wywiadzie występowały krwawienia, nawracające zakażenia i choroby skóry.

Z badań wykluczono pacjentów z niewydolnością narządów końcowych, ciężkim aktywnym zakażeniem niereagującym na leczenie, innym ciężkim schorzeniem lub stanem klinicznym, nowotworem złośliwym (z wyjątkiem miejscowego raka skóry), udokumentowanym w wywiadzie dziedzicznym zespołem nowotworowym, mielodysplazją, zmianami cytogenetycznymi charakterystycznymi dla zespołu mielodysplastycznego i ostrej białaczki szpikowej lub innymi poważnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Z badań wykluczono też pacjentów po wcześniejszym alogenicznym przeszczepieniu HCS z oznakami obecności resztkowych komórek dawcy lub po terapii genowej, a także pacjentów z udokumentowanym zakażeniem ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) stwierdzonym na podstawie dodatniego wyniku badania RNA HIV i (lub) przeciwciał anty-p24.

Wyniki

Pierwszorzędowy punkt końcowy

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były: roczny wskaźnik ciężkich zakażeń w okresie 6–18 miesięcy po terapii genowej w porównaniu z rokiem poprzedzającym tę terapię oraz roczny wskaźnik epizodów umiarkowanego i ciężkiego krwawienia w okresie do 1 roku po terapii genowej w porównaniu z rokiem poprzedzającym tę terapię. Częstość zdarzeń szacowano jako liczbę zdarzeń na osobolata obserwacji.

Ciężkie zakażenia: Roczny wskaźnik ciężkich zakażeń zmniejszył się z 2,40 na osoborok obserwacji (PYO) w okresie 12 miesięcy przed infuzją produktu Waskyra do 0,20 na PYO w okresie 6–18 miesięcy po infuzji produktu Waskyra. Wszystkie ciężkie zakażenia klasyfikowano jako stopień 3 według wspólnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE).

Epizody umiarkowanego i ciężkiego krwawienia: Łączny roczny wskaźnik umiarkowanych i ciężkich krwawień zmniejszył się z 0,90 zdarzenia na PYO w ciągu 12 miesięcy przed infuzją produktu Waskyra do 0,30 zdarzenia na PYO w ciągu pierwszych 12 miesięcy po infuzji produktu Waskyra. U jednego pacjenta zgłoszono jeden epizod ciężkiego krwawienia (biegunka krwotoczna) w okresie >3 lat.

Główne drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności:

Całkowity czas przeżycia: Wszystkich 10 uczestników pozostało przy życiu, a mediana czasu obserwacji wynosiła 5,02 roku (zakres 2,32–5,43 roku).

Roczny wskaźnik ciężkich zakażeń oraz epizodów umiarkowanego i ciężkiego krwawienia po 2 i 3 latach od leczenia

Roczny wskaźnik ciężkich zakażeń zmniejszył się z 2,40 na osoborok obserwacji (PYO) w okresie 12 miesięcy przed infuzją do 0,10 na PYO w okresie 1–2 lat po infuzji oraz do 0 w okresie 2–3 lat po infuzji produktu Waskyra.

Łączny roczny wskaźnik umiarkowanych i ciężkich krwawień zmniejszył się z 0,90 zdarzenia na PYO w ciągu 12 miesięcy przed infuzją do 0,20 zdarzenia na PYO w ciągu 1–2 lat po infuzji produktu Waskyra oraz do 0 zdarzeń na PYO w ciągu 2–3 lat po infuzji produktu Waskyra.

Zintegrowana analiza wszystkich pacjentów poddanych leczeniu

W celu oceny ogólnej skuteczności klinicznej produktu Waskyra przeprowadzono zintegrowaną analizę danych pochodzących z dwóch badań klinicznych (TIGET-WAS i OTL-103-4) oraz od pacjentów leczonych w ramach EAP. Do populacji objętej tą analizą zalicza się wszystkich 27 uczestników włączonych i poddanych leczeniu produktem Waskyra.

Charakterystyka pacjentów

W całkowitej populacji do analizy zintegrowanej wiek badanych w momencie otrzymania terapii genowej zawierał się w zakresie od 1,0 roku do 35,1 roku. Osiemnaścioro uczestników było w wieku <5 lat, a dziewięcioro w wieku ≥5 lat, w tym dwie osoby dorosłe, obie uczestniczące w EAP.

Przedział wiekowy wynosił 1,1–12,4 roku w badaniu Tiget-WAS, 1–9 lat w badaniu OTL-103-4 i 1,4–35,1 roku w EAP.

Mutacja genu *WAS* została sklasyfikowana jako ciężka u 22 uczestników i o nieznanym nasileniu u pozostałych pięciorga. 26 uczestników wykazywało ciężki obraz kliniczny WAS z punktacją ≥3,0 w skali Zhu w punkcie wyjściowym, a jeden uczestnik z łagodniejszym obrazem klinicznym (2,0 w skali Zhu) wykazywał ciężką mutację genu *WAS*.

Podanie produktu Waskyra

Podane dawki mieściły się w zakresie od 7,0 do 31,0 x 10⁶ komórek CD34+/kg. Mediana dawki w badaniu TIGET-WAS była niższa niż w badaniu OTL-103-4 i EAP. U 5 uczestników badania TIGET-WAS komórki do wytworzenia produktu leczniczego terapii genowej pozyskano ze szpiku kostnego. Zmobilizowana krew obwodowa, dająca większą liczbę komórek, była źródłem komórek CD34+ u pozostałych pacjentów w badaniu TIGET-WAS oraz u uczestników badania OTL-103-4 i EAP.

Wyniki

Pierwszorzędowe punkty końcowe

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi dla analizy zintegrowanej były przeżycie całkowite, częstość występowania ciężkich zakażeń oraz częstość występowania umiarkowanych i ciężkich krwawień.

Całkowity czas przeżycia: Ogółem czas obserwacji u wszystkich 26 pozostałych przy życiu uczestników wahał się od 2,31 do 13,26 roku. Całkowity współczynnik przeżycia wynosił 96% (95% CI: 82–99%) po leczeniu produktem Waskyra. Jeden dorosły uczestnik programu EAP zmarł w wyniku śmiertelnego SAE niezwiązanego z produktem Waskyra.

Ciężkie zakażenia: Roczny wskaźnik ciężkich zakażeń zmniejszył się z 2,00 zdarzeń na osoborok obserwacji (PYO) w okresie 12 miesięcy przed infuzją produktu Waskyra do 0,12 w okresie 2–3 lat po infuzji produktu Waskyra.

Epizody umiarkowanego i ciężkiego krwawienia: Łączny roczny wskaźnik umiarkowanych i ciężkich krwawień zmniejszył się z 2,00 zdarzeń na osoborok obserwacji (PYO) w okresie 12 miesięcy przed terapią genową do 0,16 zdarzenia na PYO w okresie 2–3 lat po podaniu produktu Waskyra.

Tabela 3: Analiza zintegrowana: Roczny wskaźnik ciężkich zakażeń i wskaźnik umiarkowanych/ciężkich krwawień

Ciężkie zakażenia	Przed leczeniem (N=27)	6–18 miesięcy (N=26)	1–2 lat (N=26)	2–3 lat (N=26)
Osobolata obserwacji	26,99	26,08	25,98	24,97
Liczba (%) uczestników z ciężkim zakażeniem	19 (70,4)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)
Liczba ciężkich zakażeń (wskaźnik)	54 (2,001)	4 (0,154)	4 (0,154)	3 (0,120)
95% przedział ufności wskaźnika	1,5033–2,6110	0,0418–0,3931	0,0419–0,3942	0,0248–0,3511

Epizody umiarkowanego + ciężkiego krwawienia	Przed leczeniem (N=27)	0–12 miesięcy (N=27)	1–2 lat (N=26)	2–3 lat (N=26)
Osobolata obserwacji	26,99	26,35	25,98	24,97
Liczba (%) uczestników z epizodem krwawienia	19 (70,4)	10 (37,0)	3 (11,5)	2 (7,7)
Liczba epizodów krwawienia (wskaźnik)	54 (2,001)	21 (0,797)	4 (0,154)	4 (0,160)
95% przedział ufności wskaźnika	1,5033–2,6110	0,4933–1,2182	0,0419–0,3942	0,0436, 0,4102

Drugorzędowe punkty końcowe

Trwałe i stabilne wszczepienie komórek skorygowanych genetycznie obserwowano od 1 miesiąca po pojedynczym podaniu produktu Waskyra i przez cały okres obserwacji po leczeniu u wszystkich ocenianych uczestników (n=26), przy czym okres obserwacji wynosił od 2 do 9 lat po terapii genowej. Wszyscy uczestnicy wykazali wyraźny wzrost ekspresji WASP w płytkach krwi i limfocytach oraz wzrost liczby płytek krwi i poprawę funkcji limfocytów T.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt Waskyra to produkt leczniczy terapii genowej składający się z autologicznych komórek zmodyfikowanych genetycznie w warunkach *ex vivo*. Ze względu na charakter produktu Waskyra konwencjonalne badania farmakokinetyki, wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji nie mają zastosowania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ze względu na charakter produktu Waskyra w jego przypadku standardowe badania toksykologiczne nie mają zastosowania i nie prowadzono w związku z tym konwencjonalnych badań mutagenności, rakotwórczości ani toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa.

Właściwości farmakologiczne, toksykologiczne i genotoksyczne produktu Waskyra oceniano w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Ze względu na budowę wektora lentiwirusowego (LVV) z genem *WAS* i zależność od koekspresji innych współoddziałujących białek białko WAS nie ulega nadekspresji nawet przy wysokiej liczbie kopii wektora (VCN). W związku z tym nie zaobserwowano toksyczności z powodu nadekspresji białka.

Badania toksyczności przeprowadzono *in vivo* na dwóch różnych modelach mysich z nokautem genu *WAS*, którym przeszczepiono komórki Lin- transdukowane LVV z *WAS*. Badania te wykazały prawidłowe wszczepienie, różnicowanie i zasiedlanie tkanek limfoidalnych bez niekorzystnych objawów klinicznych, śmiertelności i zmian patologicznych związanych z integracją LVV zawierającego *WAS*. W żadnym z modeli nie wystąpiły objawy toksyczności ani nasilenie procesu nowotworzenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dimetylosulfotlenek
Sodu chlorek
Roztwór albuminy ludzkiej

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

6 miesięcy.

Po rozmrożeniu: maksymalnie 2 godziny w temperaturze pokojowej (20–25°C). W przypadku produktów z zawartością 2×10^6 komórek/ml maksymalny czas w temperaturze pokojowej powinien wynosić 45 minut.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Worki infuzyjne z produktem Waskyra muszą być przechowywane w parach ciekłego azotu (<-130°C) i muszą pozostawać zamrożone do momentu gotowości pacjenta do otrzymania leczenia, aby zapewnić podanie żywych komórek pacjentowi.

Przechowywać worki infuzyjne w metalowych kasetach. Nie otwierać zewnętrznej torby przed rozmrożeniem. Nie zamrażać ponownie po rozmrożeniu.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Worki infuzyjne z poli(etylenu-co-octanu winylu) (EVA) o pojemności 50 ml z dwoma portami do przebijania, zapakowane w torbę zewnętrzną z EVA, umieszczone w metalowych kasetach.

Produkt Waskyra dostarczany jest z placówki wytwórczej do magazynu placówki leczniczej w kriopojemniku, który może zawierać wiele metalowych kaset przeznaczonych dla jednego pacjenta.

Każda metalowa kaseta zawiera jeden worek infuzyjny z produktem Waskyra.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Produkt Waskyra powinien być transportowany w obrębie placówki w zamkniętym, szczelnym pojemniku.

- Ten produkt leczniczy zawiera zmodyfikowane genetycznie ludzkie komórki krwi. Fachowy personel medyczny przygotowujący produkt Waskyra powinien więc stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice, odzież ochronną i okulary ochronne) w celu uniknięcia potencjalnej transmisji chorób zakaźnych.
- Produkt Waskyra należy stale przechowywać w temperaturze $\leq -130^{\circ}\text{C}$ do momentu rozmrożenia zawartości worka w celu podania infuzji.

Określanie dawki do podania

- Należy uważnie ustalać objętość infuzji w zależności od wieku i masy ciała pacjenta. Jeśli przeznaczona do podania dawka produktu Waskyra obejmuje więcej niż jeden worek, przed rozpoczęciem infuzji należy upewnić się, że przeznaczona do podania objętość produktu leczniczego odpowiada zalecanemu limitowi ilości DMSO, tj. całkowita podana objętość DMSO powinna wynosić $<1\%$ szacowanej objętości osocza pacjenta. Maksymalna podawana objętość produktu Waskyra powinna zatem wynosić $<20\%$ szacowanej objętości osocza u pacjenta (patrz punkt 4.4).

Przygotowanie do infuzji

- Dla jednego pacjenta może zostać przygotowanych kilka worków infuzyjnych. Każdy worek infuzyjny znajduje się w zewnętrznej torbie umieszczonej w metalowej kasecie.
- Tak opakowane worki infuzyjne należy przechowywać w metalowych kasetach w parach ciekłego azotu w temperaturze $\leq -130^{\circ}\text{C}$, dopóki nie będą gotowe do rozmrożenia i podania.
- Należy sprawdzić wszystkie worki infuzyjne i potwierdzić, że nie upłynął ich termin ważności.

Sprawdzenie przed rozmrożeniem

- Nie wyjmować metalowej kasety z kriopojemnika i nie rozmrażać produktu Waskyra, dopóki pacjent nie będzie gotowy do podania infuzji. Należy skoordynować moment rozmrożenia worków infuzyjnych z produktem Waskyra i czas podania infuzji. Należy zawczasu potwierdzić moment rozpoczęcia infuzji z uwzględnieniem czasu rozmrażania, tak aby produkt był dostępny, gdy pacjent będzie gotowy.
- Otworzyć metalową kasetę i przed rozmrożeniem dokonać oględzin zewnętrznej torby i worka infuzyjnego pod kątem naruszenia ich integralności. Jeśli worek infuzyjny jest uszkodzony, należy przestrzegać miejscowych wytycznych dotyczących postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka i bezzwłocznie skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym.
- Przed rozmrożeniem produktu Waskyra należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta odpowiada niepowtarzalnym danym pacjenta umieszczonym na etykiecie na opakowaniu oraz w arkuszu informacyjnym serii (LIS). Produkt Waskyra jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego. Nie należy rozmrażać ani podawać produktu Waskyra, jeśli informacje na etykiecie z danymi pacjenta umieszczonej na worku infuzyjnym nie odpowiadają danym pacjenta, któremu produkt ma być podany. Całkowita liczba worków infuzyjnych przeznaczonych do podania musi zostać także sprawdzona z informacjami dotyczącymi danego pacjenta w arkuszu informacyjnym serii (LIS).

Rozmrażanie

- Po ostrożnym wyjęciu z metalowej kasety rozmrażać worek infuzyjny w zamkniętej zewnętrznej torbie, w temperaturze 37°C , w urządzeniu do kontrolowanego rozmrażania, aż w worku infuzyjnym przestanie być widoczny lód.

- Po zakończeniu rozmrażania należy niezwłocznie wyjąć worek z urządzenia do rozmrażania. Aby zachować żywotność produktu Waskyra, zaleca się podać go natychmiast po rozmrożeniu. Podawanie produktu należy zakończyć w ciągu 2 godzin od rozmrożenia.
- Należy ostrożnie otworzyć zewnętrzną torbę, aby wyjąć z niej worek infuzyjny, który należy przechowywać w temperaturze pokojowej (20–25°C) do momentu podania. Delikatnie ugniatać worek infuzyjny, aby ponownie zawiesić komórki. Sprawdzić, czy w worku infuzyjnym nie pozostały widoczne agregaty komórek. Niewielkie grudki materiału komórkowego powinny ulec dyspersji podczas delikatnego mieszania ręcznego. Nie wstrząsać worka.
- Przed podaniem infuzji worka infuzyjnego nie należy przemywać, wirować, pobierać z niego próbek ani zawieszać w nowym medium.
- Produkt Waskyra nie powinien być napromieniany, ponieważ może to doprowadzić do inaktywacji produktu.
- Jeśli w ramach dawki leczniczej dla pacjenta przeznaczono więcej niż jeden worek infuzyjny, to kolejny worek należy rozmrozić dopiero po podaniu całej zawartości poprzedniego worka.

Podanie

- Produkt Waskyra należy podawać w infuzji dożylną przez cewnik centralny, zgodnie ze standardowymi procedurami podawania produktów terapii komórkowej stosowanymi w danej placówce.
- Zalecany zestaw do podawania to zestaw do przetaczania krwi wyposażony w filtr 200 µm.
- Zawartość każdego worka podawać w infuzji grawitacyjnej w ciągu 2 godzin od rozmrożenia, wliczwszy w to wszelkie przerwy w podawaniu, co pozwoli zachować maksymalną żywotność produktu.
- Maksymalna szybkość infuzji wynosi 5 ml/kg/h, a zawartość pojedynczego worka należy podać w ciągu około 30 minut.
- Jeżeli worków z produktem Waskyra potrzeba więcej niż jeden, należy rozmrażać po jednym worku produktu leczniczego.
- Należy dokładnie obserwować pacjentów wcześniej nieeksponowanych na DMSO. Przez okres do 3 godzin po zakończeniu infuzji należy kontrolować parametry życiowe (ciśnienie krwi, tętno i saturacja tlenem) oraz obserwować pod kątem ewentualnych objawów.
- Po zakończeniu infuzji przepłukać worek infuzyjny z resztkami produktu Waskyra oraz linię dożylną roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby do organizmu pacjenta dostało się jak najwięcej komórek. Należy uważnie ustalać objętość infuzji w zależności od wieku i masy ciała pacjenta.

Środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

- Niezużyty produkt leczniczy oraz wszystkie materiały będące w kontakcie z produktem Waskyra (odpady płynne i stałe) należy traktować i usuwać jako odpady potencjalnie zakaźne, stosując się do lokalnych przepisów dotyczących materiałów pochodzących od człowieka.

Przypadkowe narażenie

- W razie przypadkowego narażenia należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z materiałem pochodzącym od człowieka. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły być w kontakcie z produktem Waskyra, należy odkazić za pomocą odpowiedniego środka do dezynfekcji.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rzym
Włochy

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1996/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I
STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO
OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego Waskyra w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny (MAH) musi uzgodnić z właściwym organem krajowym treść i format materiałów edukacyjnych dla rodziców/opiekunów i pracowników opieki zdrowotnej, szczegółowe zasady przepisywania do zastrzeżonego stosowania oraz zasady kontrolowanego dostępu / formularz zgody na zastosowanie produktu, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

Materiały edukacyjne / dotyczące bezpieczeństwa dla pracowników opieki zdrowotnej powinny podkreślać istotne zagrożenia stwarzane dla tych pracowników przez produkt Waskyra i udzielać wytycznych dotyczących minimalizacji ryzyka, w tym informacji o potencjalnym ryzyku białaczki/chłoniaka lub nowotworów złośliwych narządów litych oraz o potrzebie monitorowania leczonych pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów transformacji nowotworowej, białaczki, chłoniaka lub nowotworów złośliwych narządów litych oraz potencjalnego ryzyka nieprzyjęcia się przeszczepu, a także uwypuklać znaczenie monitorowania i długoterminowej obserwacji.

Materiały edukacyjne dla rodziców/opiekunów informują, jakie działania należy podjąć, kiedy i jak skontaktować się z lekarzem specjalistą w razie działań niepożądanych, objawów lub wątpliwości oraz jak zgłaszać działania niepożądane leku, a także podkreślają znaczenie regularnego i długoterminowego monitorowania.

Podmiot odpowiedzialny powinien zadbać, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Waskyra wprowadza się do obrotu, zastosowany został system kontroli dystrybucji produktu wykraczający ponad rutynowe działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka.

Przed przepisaniem, wytworzeniem, wydaniem i zastosowaniem produktu należy spełnić następujące wymogi:

- Produkt Waskyra będzie dostępny jedynie za pośrednictwem placówek leczniczych zakwalifikowanych przez podmiot odpowiedzialny, co zapewni identyfikowalność komórek pozyskanych od pacjenta i wytworzonego produktu leczniczego na linii szpital — miejsce wytwarzania.
- Produkt Waskyra będzie podawany w specjalistycznym ośrodku transplantacyjnym przez lekarzy z doświadczeniem w leczeniu i prowadzeniu pacjentów z zespołem Wiskotta-Aldricha oraz w stosowaniu autologicznych produktów terapii genowej ex vivo na bazie CD34+.
- Przed rozpoczęciem leczenia wymagany jest wypełniony formularz zgody na zastosowanie produktu.
- Wybór placówek leczniczych odbędzie się w odpowiednich przypadkach we współpracy z krajowymi organami ds. zdrowia.
- W ramach procesu kwalifikacji placówki pracownicy opieki zdrowotnej otrzymają szkolenie z użyciem materiałów edukacyjnych/dotyczących bezpieczeństwa dla lekarzy.

• **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Interwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. post-authorisation safety study, PASS): W celu dalszego scharakteryzowania	Ostateczny CSR:31

długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Waskyra u pacjentów od 6. miesiąca życia z zespołem Wiskotta-Aldricha (WAS) i mutacją w genie WAS, dla których odpowiednią strategią leczenia jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, lecz nie jest dostępny odpowiedni spokrewniony dawca komórek macierzystych z dopasowaniem ludzkich antygenów leukocytarnych, podmiot odpowiedzialny przeprowadzi interwencyjne badanie po wydaniu pozwolenia i przedłoży jego wyniki zgodnie z uzgodnionym protokołem.	grudnia 2046 r.
--	-----------------

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KASETA METALOWA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Waskyra $2-10 \times 10^6$ komórek/ml dyspersja do infuzji
etuwytydigen autotemcel (komórki CD34⁺)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Ten produkt zawiera ludzkie komórki krwi.

Każdy worek infuzyjny przeznaczony dla danego pacjenta zawiera etuwytydigen autotemcel w zależnym od serii stężeniu populacji wzbogaconej w zmodyfikowane genetycznie autologiczne komórki CD34⁺, zawierający krwiotwórcze komórki macierzyste i progenitorowe (HSPC) transdukowane w warunkach *ex vivo* z wykorzystaniem wektora lentiwirusowego kodującego ludzki gen *WAS*.

Każdy worek infuzyjny o pojemności 10–20 ml zawiera $2-10 \times 10^6$ komórek/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również dimetylosulfotlenek, roztwór albuminy ludzkiej i chlorek sodu. Więcej informacji podano w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji

Jeden worek infuzyjny o pojemności 10–20 ml.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do stosowania dożylnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Okres trwałości po rozmrożeniu: 2 godziny w temperaturze pokojowej (20–25°C).

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym (<-130°C). Przechowywać worki infuzyjne w kasce metalowej do momentu gotowości do rozmrożenia i podania. Zewnętrzną torbę otwierać dopiero po rozmrożeniu. Po rozmrożeniu nie zamrażać ponownie.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużyty produkt leczniczy i odpady należy usunąć zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rzym
Włochy

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1996/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

DIN:
COI ID:
SEC:
Nr serii:
Identyfikator worka:

Patrz arkusz informacyjny serii, gdzie podano liczbę worków infuzyjnych i komórek CD34⁺ na worek dla danego pacjenta.

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D
--

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TORBA ZEWNĘTRZNA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Waskyra $2-10 \times 10^6$ komórek/ml dyspersja do infuzji
etuwytydigen autotemcel (komórki CD34⁺)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Ten produkt zawiera ludzkie komórki krwi.

Każdy worek infuzyjny przeznaczony dla danego pacjenta zawiera etuwytydigen autotemcel w zależnym od serii stężeniu populacji wzbogaconej w zmodyfikowane genetycznie autologiczne komórki CD34⁺, zawierający krwiotwórcze komórki macierzyste i progenitorowe (HSPC) transdukowane w warunkach *ex vivo* z wykorzystaniem wektora lentiwirusowego kodującego ludzki gen *WAS*.

Każdy worek infuzyjny o pojemności 10–20 ml zawiera $2-10 \times 10^6$ komórek/ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również dimetylosulfotlenek, roztwór albuminy ludzkiej i chlorek sodu.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do infuzji

Jeden worek infuzyjny o pojemności 10–20 ml.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do stosowania dożylnego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do stosowania autologicznego.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

Okres trwałości po rozmrożeniu: 2 godziny w temperaturze pokojowej (20–25°C).

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym ($\leq -130^{\circ}\text{C}$). Przechowywać worki infuzyjne w kasce metalowej do momentu gotowości do rozmrożenia i podania. Zewnętrzną torbę otwierać dopiero po rozmrożeniu. Po rozmrożeniu nie zamrażać ponownie.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Produkt zawiera ludzkie komórki krwi. Niezużyty produkt leczniczy i odpady należy usunąć zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rzym
Włochy

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1996/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

DIN:
COI ID:
SEC:
Nr serii:
Identyfikator worka:

Patrz arkusz informacyjny serii, gdzie podano liczbę worków infuzyjnych i komórek CD34⁺ na worek dla danego pacjenta.

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D
--

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

WOREK INFUZYJNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Waskyra $2-10 \times 10^6$ komórek/ml dyspersja do infuzji
etuwetydigen autotemcel (komórki CD34⁺)
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

Okres trwałości po rozmrożeniu: 2 godziny w temperaturze pokojowej (20–25°C).

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii:

DIN:

SEC:

Identyfikator worka:

COI ID:

Patrz arkusz informacyjny serii, gdzie podano liczbę worków infuzyjnych i komórek CD34⁺ na worek dla danego pacjenta.

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10–20 ml dyspersji komórek na worek.

6. INNE

Tylko do stosowania autologicznego.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE W ARKUSZU INFORMACYJNYM DLA SERII
ZAŁĄCZONYM DO KAŻDEJ WYSYŁKI DLA POJEDYNCZEGO PACJENTA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Waskyra $2-10 \times 10^6$ komórek/ml dyspersja do infuzji
etuwetydigen autotemcel (komórki CD34⁺)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Populacja wzbogacona w zmodyfikowane genetycznie autologiczne komórki CD34⁺, zawierająca krwiotwórcze komórki macierzyste i progenitorowe (HSPC) transdukowane w warunkach *ex vivo* z wykorzystaniem wektora lentiwirusowego kodującego ludzki gen *WAS*.

**3. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK ORAZ DAWKA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

INFORMACJA O DOSTARCZONEJ SERII (DOSTARCZONYCH SERIACH)

Dostawa zawiera serię (serie):

Numer serii	Identyfikator worka	Objętość dyspersji do infuzji (ml)	Moc (x10 ⁶ komórek/ml)	Całkowita liczba komórek CD34 ⁺ (x10 ⁶)	Termin ważności (DD.MM.RRRR)

Całkowita liczba worków:

Całkowita liczba komórek CD34⁺ (x10⁶):

Dostarczona dawka (wyliczona na podstawie masy ciała pacjenta w momencie pobrania komórek):
 × 10⁶ komórek CD34⁺/kg

Minimalna zalecana do podania dawka produktu Waskyra wynosi 7×10^6 komórek CD34⁺/kg. W badaniach klinicznych podawano dawki do 31×10^6 komórek CD34⁺/kg.

Dawka do podania w infuzji powinna zostać określona przez lekarza prowadzącego na podstawie całkowitej liczby dostarczonych komórek CD34⁺, masy ciała pacjenta w momencie zastosowania leczenia oraz faktu, że każdy napoczęty worek powinien być podany w całości.

Jeśli konieczne jest podanie więcej niż jednego worka produktu Waskyra, przed rozpoczęciem infuzji należy upewnić się, że przeznaczona do podania objętość produktu leczniczego odpowiada zalecanemu **limitowi ilości DMSO**, tj. całkowita podana objętość DMSO powinna wynosić <1% szacowanej objętości osocza pacjenta.

Maksymalna podawana objętość produktu Waskyra powinna zatem wynosić <20% szacowanej objętości osocza u pacjenta.

4. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

5. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Należy zachować ten dokument i udostępnić go w trakcie przygotowań do podania produktu Waskyra.

Tylko do stosowania autologicznego.

6. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

INSTRUKCJE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA I STOSOWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie zamrożonym (<-130°C). Przechowywać worki infuzyjne w kasecie metalowej do momentu gotowości do rozmrożenia i podania. Zewnętrzną torbę otwierać dopiero po rozmrożeniu. Po rozmrożeniu nie zamrażać ponownie.

Okres ważności: 6 miesięcy w temperaturze <-130°C. Okres trwałości po rozmrożeniu: 2 godziny w temperaturze pokojowej (20–25°C).

7. TERMIN WAŻNOŚCI I INNE INFORMACJE DOTYCZĄCE SERII

Informacje zawarto w tabeli w punkcie 3 powyżej.

8. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten produkt zawiera ludzkie komórki krwi. Niezużyty produkt leczniczy i odpady należy usunąć zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka.

9. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

COI ID:

Masa ciała przy pierwszym pobraniu (kg):

DIN:

SEC:

10. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rzym
Włochy

11. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1996/001

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta lub opiekuna

Waskyra 2–10 × 10⁶ komórek/ml dyspersja do infuzji etuwytydigen autotemcel

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Lekarz lub pielęgniarka wyda pacjentowi kartę pacjenta, która zawiera ważne informacje o bezpieczeństwie leczenia lekiem Waskyra. Należy uważnie zapoznać się z jej treścią i przestrzegać zawartych tam instrukcji.
- Kartę pacjenta należy mieć zawsze przy sobie i okazywać ją lekarzowi lub pielęgniarce oraz personelowi szpitala w momencie przyjęcia.
- Informacje zawarte w tej ulotce są przeznaczone dla samego pacjenta lub dla jego opiekunów, jeśli pacjent jest dzieckiem.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Waskyra i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Waskyra
3. Jak wytwarzany i podawany jest lek Waskyra
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Waskyra
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Waskyra i w jakim celu się go stosuje

Waskyra jest produktem terapii genowej, który zawiera substancję czynną etuwytydigen autotemcel. Działanie terapii genowej polega na dostarczeniu genu do organizmu w celu skorygowania wady genetycznej. Lek ten produkuje się specjalnie dla pacjenta, z jego własnych komórek krwiotwórczych.

Lek Waskyra jest przeznaczony do leczenia ciężkiej choroby zwanej zespołem Wiskotta-Aldricha (WAS) u osób od 6. miesiąca życia z mutacją w genie WAS, dla których odpowiednią strategią leczenia jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSC), ale wśród członków rodziny nie ma odpowiedniego dawcy tych komórek. Krwiotwórcze komórki macierzyste to niedojrzałe komórki, które mogą różnicować się we wszystkie rodzaje krwinek, w tym krwinki białe, krwinki czerwone i płytki krwi (które pomagają krwi krzepnąć).

Osoby z WAS mają mutację (zmianę) w genie, który zawiera instrukcje wytwarzania białka WAS. Białko WAS pomaga białym krwinkom poruszać się i prawidłowo zwalczać zakażenia, a płytkom krwi poprawnie się formować, aby zatrzymać krwawienie. Mutacja w genie prowadzi do powstania wadliwego białka WAS lub do jego braku. Może to powodować zagrażające życiu powikłania, takie jak epizody krwawienia i zakażenia.

Lek Waskyra przygotowuje się przy użyciu własnych krwiotwórczych komórek macierzystych pacjenta, które modyfikuje się w laboratorium przy użyciu wirusa. Wirus ten został tak zmodyfikowany, aby nie mógł się rozprzestrzeniać w organizmie, ale mógł wprowadzić prawidłową kopię genu *WAS* do krwiotwórczych komórek macierzystych. Tak zmodyfikowane krwiotwórcze komórki macierzyste podaje się z powrotem pacjentowi w infuzji dożylniej (kroplówce), po czym mogą one wytwarzać krwinki zdolne do wytwarzania białka WAS, co powinno łagodzić przebieg choroby.

W przypadku pytań dotyczących działania leku Waskyra lub przyczyn przepisania go pacjentowi należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Waskyra

Kiedy nie otrzymywać leku Waskyra

- jeśli pacjent ma uczulenie na którykolwiek ze składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). W przypadku podejrzenia uczulenia należy skonsultować się z lekarzem;
- jeśli pacjent przebył wcześniej terapię genową z zastosowaniem krwiopochodnych komórek macierzystych lub alogeniczny przeszczep HSC z oznakami obecności resztkowych komórek dawcy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku Waskyra

Lekarz:

- zbada płuca, serce, nerki, wątrobę, mózg, skórę, tarczycę, a także parametry życiowe pacjenta, takie jak ciśnienie krwi. Przed leczeniem konieczna jest ogólna ocena lekarska;
- poszuka objawów zakażenia. Wszelkie zakażenia należy wyleczyć przed podaniem leku Waskyra;
- zbada pacjenta pod kątem zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, wirusem ludzkiej białaczki z komórek T (HTLV), wirusem HIV lub mykoplazmą. Jeśli u pacjenta stwierdzi się czynne zakażenie jednym z tych czynników, leczenie lekiem Waskyra może zostać odroczone lub wstrzymane;
- zbada szpik kostny pacjenta, aby upewnić się, że nie ma objawów białaczki lub mielodysplazji (choroby, w której szpik kostny nie wytwarza wystarczającej ilości zdrowych krwinek lub płytek krwi). Jeśli u pacjenta wystąpią objawy tych schorzeń, mogą one uniemożliwić mu leczenie lekiem Waskyra.

Przed leczeniem lekiem Waskyra

- Przed podaniem pacjentowi lek Waskyra jest testowany, aby upewnić się, że nie zawiera zakaźnych drobnoustrojów, ponieważ istnieje teoretyczne ryzyko zakażenia. Podczas infuzji lekarze i pielęgniarki będą monitorować pacjenta pod kątem objawów zakażenia, takich jak gorączka, dreszcze, poty, zmęczenie, ból gardła itp., a w razie potrzeby zapewnią leczenie. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe, należy skonsultować się z lekarzem.

Kiedy lek Waskyra zostanie podany

- Informacje o lekach na bazie komórek, takich jak lek Waskyra, muszą być przechowywane w szpitalu przez 30 lat. Przechowywane będzie imię i nazwisko pacjenta oraz numer partii otrzymanego leku Waskyra.

Po leczeniu lekiem Waskyra

- Po otrzymaniu leku Waskyra pacjent będzie monitorowany za pomocą regularnych badań krwi. Będą one obejmować oznaczanie przeciwciał — tzw. immunoglobulin — we krwi. Jeśli stężenie immunoglobulin jest niskie, może być konieczna zastępcza terapia immunoglobulinami. W razie konieczności lekarz omówi tę kwestię z pacjentem.
- Pacjent może otrzymać środki przeciwważne (przeciwko zakażeniom bakteryjnym, grzybiczym, wirusowym) w celu zapobiegania zakażeniom i ich leczenia, zwłaszcza w okresie neutropenii po kondycjonowaniu. W trakcie hospitalizacji, zgodnie z miejscowymi standardami, należy stosować środki kontroli zakażeń i procedury izolacji.
- Miano cytomegalowirusa, wirusa Epsteina-Barr, wirusa opryszczki i adenowirusa należy badać co tydzień z krwi obwodowej aż do dnia +90. W przypadku powtarzających się wyników ujemnych po dniu +90 odstęp czasu między kolejnymi badaniami można wydłużyć. W razie stwierdzenia obecności cytomegalowirusa pacjent powinien otrzymać prewencyjnie gancyklowir, walgancyklowir lub foscarnet, zgodnie z lokalnymi standardami.
- Przez kilka tygodni po kondycjonowaniu i infuzji leku Waskyra u pacjenta może wystąpić znaczny spadek liczby krwinek, w tym liczby neutrofilów. Pacjentom należy zatem często badać morfologię krwi przez co najmniej 6 tygodni po infuzji lub do momentu przywrócenia czynności układu krwiotwórczego, a w przypadku zakażeń postępować zgodnie ze standardowymi wytycznymi i praktyką lekarską. Jeśli u pacjenta wystąpi zmęczenie i osłabienie, infekcje oraz łatwe siniaczenie i krwawienia, należy skonsultować się z lekarzem. Zgodnie z rozeznaniem lekarza i praktyką stosowaną w placówce należy podawać pomocnicze przetoczenia napromienionanego koncentratu krwinek czerwonych i płytek krwi.
- Nieprzyjęcie się przeszczepu jest potencjalnie istotnym zagrożeniem po podaniu leku Waskyra. W przypadku utrzymującego się spadku liczby neutrofilów należy rozpocząć podawanie czynnika wzrostu (czynnika wzrostu kolonii granulocytów) w celu stymulacji regeneracji szpiku kostnego; [można to też zrobić] wcześniej zależnie od decyzji lekarza. W przypadku niepowodzenia przeszczepu i utrzymywania się niskiej liczby neutrofilów pomimo zastosowania czynnika wzrostu kolonii granulocytów zaleca się podanie nietransdukowanych zapasowych autologicznych komórek macierzystych.
- Po zakończeniu leczenia pacjent może zostać poproszony o zgodę na obserwację przez okres do 15 lat, aby dowiedzieć się więcej na temat długoterminowych skutków leczenia lekiem Waskyra.
- Jeśli pacjent wymaga przetoczenia krwi przed i po otrzymaniu leku Waskyra, podawane mu produkty krwiopochodne powinny być napromieniane. Oznacza to, że zredukowana zostanie w nich liczba krwinek białych nazywanych limfocytami, co zmniejsza ryzyko wystąpienia reakcji związanej z przetoczeniem. Lekarz monitoruje pacjenta pod kątem reakcji poprzetoczeniowych.
- Wprowadzenie nowego genu do komórek macierzystych może zwiększyć ryzyko nowotworów krwi, takich jak białaczka (rak krwinek białych) i chłoniak (rak limfocytów, krwinek białych biorących udział w obronie organizmu). Chociaż jak dotąd nie stwierdzono takiego zjawiska w badaniach klinicznych, jest ono możliwe ze względu na charakter leku. Po zakończeniu leczenia lekarz będzie monitorował pacjenta pod kątem objawów białaczki, chłoniaka lub nowotworów złośliwych narządów litych.
- Lek Waskyra przygotowywany jest z użyciem fragmentów wirusa, które zostały tak zmodyfikowane, że nie mogą wywołać zakażenia. Może to spowodować fałszywie dodatni wynik testu na obecność HIV. W razie potrzeby można zastosować bardziej swoiste testy w celu wykluczenia zakażenia wirusem HIV.

- Substancja czynna zawarta w leku Waskyra może być przez jakiś czas eliminowana z organizmu z krwią, nasieniem, mlekiem lub odchodami w procesie zwanym wydalaniem. W związku z tym po leczeniu lekiem Waskyra nie można oddawać krwi, składników krwi (osocza), narządów, tkanek ani komórek.

Kiedy nie można zakończyć leczenia lekiem Waskyra

Wytwarzanie leku Waskyra może się nie powieść, jeśli ilość komórek macierzystych pobranych z krwi pacjenta nie jest wystarczająca lub jeśli napotka się trudności w przygotowaniu leku po pobraniu komórek macierzystych. W takim przypadku pacjent może zostać poproszony o ponowne oddanie komórek macierzystych, jeśli to możliwe, lub zostanie mu zaproponowane inne leczenie.

Przed otrzymaniem leku Waskyra pacjent otrzyma lek kondycjonujący w celu usunięcia komórek ze szpiku kostnego i zrobienia miejsca zmodyfikowanym genetycznie komórkom macierzystym zawartym w leku Waskyra, aby mogły zasiedlić szpik kostny.

Jeśli leku Waskyra nie uda się podać po podaniu leku kondycjonującego lub jeśli zmodyfikowane komórki macierzyste nie utrzymają się w organizmie, lekarz może podać pacjentowi infuzję komórek ratunkowych z pobranej wcześniej próbki zapasowej (patrz również punkt 3, „*Jak podawany jest lek Waskyra*”). Komórki ratunkowe nie zawierają prawidłowego genu *WAS* i nie będą wytwarzały białka WAS. Aby uzyskać więcej informacji, należy skontaktować się z lekarzem.

Nie określono jak dotąd bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania leku Waskyra u pacjentów poniżej 6 miesięcy. Brak jest dostępnych danych, a leku Waskyra nie można podawać pacjentom w wieku poniżej 6 miesięcy.

Lek Waskyra a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym tych dostępnych bez recepty.

- Nie należy przyjmować żadnych leków na zakażenie HIV przez co najmniej miesiąc przed podaniem leków mobilizujących lub pobraniem próbek krwi, a następnie aż do upływu co najmniej 7 dni po podaniu leku Waskyra, ponieważ leki te mogą mieć wpływ na wytwarzanie i wczesne funkcjonowanie leku Waskyra.
- Pacjent nie może przyjmować szczepień **żywymi szczepionkami** w okresie 6 tygodni przed podaniem leku kondycjonującego w ramach przygotowania do leczenia lekiem Waskyra ani po zastosowaniu leczenia, póki układ odpornościowy pacjenta (system obronny organizmu) się regeneruje.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Waskyra nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie maszyn.

Ciąża i karmienie piersią

Leczenia nie wolno stosować w okresie ciąży ze względu na możliwe działanie leku kondycjonującego. Działanie leku Waskyra u kobiet w ciąży nie jest znane. Należy skonsultować się z lekarzem w sprawie ciąży po otrzymaniu leku Waskyra.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że może być w ciąży, po zastosowaniu leku Waskyra, powinna niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.

Pacjentki zdolne do zajścia w ciążę otrzymają test ciążowy przed rozpoczęciem mobilizacji i kondycjonowania, aby wykluczyć u nich ciążę.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę lub mężczyźni zdolni do spółdzenia dziecka muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji (kontroli urodzeń) od rozpoczęcia leczenia mobilizacyjnego i przez co najmniej 6 miesięcy po otrzymaniu leku Waskyra. Należy porozmawiać z lekarzem na temat odpowiednich metod antykoncepcji.

Karmienie piersią

Podczas kondycjonowania należy przerwać karmienie piersią ze względu na możliwe działanie leku kondycjonującego. Nie wiadomo, czy składniki leku Waskyra mogą przenikać do mleka ludzkiego.

Lekarz omówi z pacjentką korzyści płynące z karmienia piersią dla dziecka i potencjalne ryzyko związane z leczeniem.

Wpływ na płodność u mężczyzn i kobiet

Przyjęcie leku kondycjonującego może spowodować utratę zdolności do zajścia w ciążę lub spółdzenia dziecka. Przed leczeniem należy omówić z lekarzem dostępne możliwości. Mogą one obejmować przechowywanie materiału reprodukcyjnego (np. komórek jajowych, nasienia) do wykorzystania później.

Lek Waskyra zawiera sód i dimetylosulfotlenek (DMSO)

Lek zawiera 35–560 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej dawce. Odpowiada to 2–28% zalecanego maksymalnego dobowego spożycia sodu dla osoby dorosłej. W przypadku dzieci należy przyjąć niższy zalecany maksymalny poziom spożycia sodu niż 2 g/dobę u dorosłych z uwzględnieniem zapotrzebowania energetycznego dzieci w porównaniu z dorosłymi.

Lek zawiera 55 mg/ml DMSO (związku stosowanego do konserwacji zamrożonych komórek), który może powodować nagłe, ciężkie reakcje alergiczne. Lekarz lub pielęgniarka powinni uważnie obserwować pacjenta pod kątem reakcji podczas podawania infuzji i co godzinę przez 3 godziny po jej zakończeniu.

3. Jak wytwarzany i podawany jest lek Waskyra

Ponieważ lek Waskyra jest wytwarzany z własnych krwiotwórczych komórek macierzystych pacjenta, na około 2 do 3 miesięcy przed podaniem leczenia pobrana zostanie od pacjenta krew w celu przygotowania leku. Komórki macierzyste mogą zostać uzyskane z krwi pobranej z żyły. Aby uzyskać więcej informacji, należy zwrócić się do lekarza.

Gdy komórki macierzyste są pobierane z krwi:

- Przed podaniem leku Waskyra pacjent otrzyma dwa rodzaje leków:
 - **lek mobilizujący**, aby komórki macierzyste krwi przeniosły się ze szpiku kostnego do krwiobiegu;
 - **leki kondycjonujące**, aby zrobić miejsce w szpiku kostnym dla nowych komórek macierzystych, które pacjent otrzyma.

Więcej informacji można znaleźć w ulotkach dla pacjenta dołączonych do tych leków.

(Więcej informacji na temat tych leków, w tym możliwych działań niepożądanych, można znaleźć w punkcie 3 „*Jak wytwarzany i podawany jest lek Waskyra*” oraz w punkcie 4 „*Możliwe działania niepożądane*”).

- Komórki macierzyste krwi zostaną pobrane za pomocą założonego tymczasowo cewnika centralnego. Cewnik centralny to cienka, giętka rurka umieszczana przez lekarza w dużej żyły w celu uzyskania dostępu do krwiobiegu. Przed rozpoczęciem leczenia kondycjonującego zostanie założony kolejny cewnik, aby umożliwić infuzję leku Waskyra i innych leków oraz pobranie krwi do badań. Po założeniu cewnika mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zakażenia i krwawienie, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lekarz i pielęgniarki będą monitorować pacjenta pod kątem wszelkich powikłań.
- Najpierw pacjent otrzyma tzw. lek mobilizujący, aby komórki macierzyste krwi przeniosły się ze szpiku kostnego do krwiobiegu (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- Następnie komórki macierzyste krwi mogą zostać pobrane za pomocą aparatu rozdzielającego składniki krwi (urządzenia do aferezy). Uzyskanie wystarczającej liczby komórek macierzystych krwi do wytworzenia leku Waskyra może zająć więcej niż 1 dzień.

Komórki macierzyste pobrane z krwi zostaną podzielone na:

- **próbkę zapasową**, która zostanie zamrożona i zmagazynowana, aby móc ją podać jako ratunkowe komórki macierzyste, jeśli leku Waskyra nie będzie można podać albo nie będzie on działał (patrz „Kiedy nie można zakończyć leczenia lekiem Waskyra” w punkcie 2);
- **próbkę terapeutyczną**, która zostanie przekazana wytwórcy w celu wytworzenia leku Waskyra przez wprowadzenie prawidłowej kopii genu WAS do komórek macierzystych w próbce.

Jak przebiega podanie leku Waskyra

- Lek Waskyra zostanie podany w wykwalifikowanej placówce leczniczej przez lekarzy przeszkolonych w zakresie stosowania tego typu leków.
- Lek Waskyra podawany jest w kroplówce (infuzji) do żyły (dożylnie) za pomocą cewnika centralnego. Możliwe, że podany zostanie więcej niż jeden worek z lekiem.
- Lekarze sprawdzą, czy worki infuzyjne z lekiem Waskyra są oznaczone jako wytworzone z próbki pozyskanej od pacjenta.
- Lek Waskyra podaje się jednorazowo. Lek nie zostanie podany nigdy więcej.

Kiedy?	Co się stanie?	Dlaczego?
Około 2 miesięcy przed podaniem infuzji leku Waskyra	Podawanie leków mobilizujących we wstrzyknięciu podskórnym przez 4 do 6 dni	Aby komórki macierzyste przeszły ze szpiku kostnego do krwiobiegu
Około 2 miesięcy przed podaniem infuzji leku Waskyra	Pobranie zmobilizowanej krwi w ciągu 2 do 3 dni	Aby uzyskać komórki macierzyste do wytworzenia leku Waskyra. Część pobranych komórek macierzystych będzie przechowywana oddzielnie, aby w razie potrzeby służyć jako komórki ratunkowe
Około 3 tygodni przed podaniem infuzji leku Waskyra	Podanie leku o nazwie rytuksymab jednorazowo do żyły przez cewnik	Aby zmniejszyć liczbę białych krwinek wytwarzających przeciwciała skierowane przeciwko własnemu organizmowi i pomóc

		komórkom zmodyfikowanym genetycznie zasiedlić się po infuzji leku Waskyra
5 dni przed podaniem infuzji leku Waskyra	Podawanie dwóch leków kondycjonujących (busulfanu i fludarabiny) przez 2–3 dni w szpitalu, do żyły przez cewnik	Aby przygotować szpik kostny na leczenie. Leki te niszczą komórki szpiku, by zrobić miejsce zmodyfikowanym komórkom zawartym w leku Waskyra
15 do 30 minut przed podaniem infuzji leku Waskyra	Ewentualne podanie leku przeciwhistaminowego	Aby zapobiec reakcji alergicznej na infuzję
Rozpoczęcie infuzji leku Waskyra	Podanie leku Waskyra do żyły za pomocą kroplówki (infuzji). Odbędzie się to w szpitalu, a podanie jednego worka infuzyjnego potrwa około 30 minut. Liczba worków infuzyjnych jest różna dla każdego pacjenta	Aby wstrzyknąć komórki macierzyste zawierające prawidłowy gen <i>WAS</i> do krwiobiegu, który dostarczy je do szpiku kostnego
Po infuzji leku Waskyra	Pacjent pozostanie w szpitalu około 4–8 tygodni	Aby powrócić do zdrowia. Pacjenta będzie się monitorować, aby sprawdzić, czy leczenie działa, oraz zająć się ewentualnymi działaniami niepożądanymi, dopóki lekarz nie uzna, że pacjent może zostać bezpiecznie wypisany ze szpitala

4. Możliwe działania niepożądane

Podczas badań klinicznych nad lekiem Waskyra nie został on uznany za bezpośrednią przyczynę żadnych działań niepożądanych. Jednak procedury i leki konieczne do otrzymania leku, a także sama choroba pacjenta, mogą powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane — należy natychmiast wezwać pomoc medyczną

Należy bezzwłocznie zasięgnąć pilnej porady lekarskiej w razie następujących objawów (mogą one być poważne):

Połączenie kilku spośród następujących objawów: gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), dreszcze, kaszel, duszność, szybkie bicie serca, splątanie, bardzo złe samopoczucie. Może to wskazywać na poważne infekcje (w tym aspergilozę), sepsę (w tym wywołaną przez *Pseudomonas*) lub zachłystowe zapalenie płuc — należy natychmiast wezwać pomoc medyczną.

Nietypowe zasinienie lub krwawienie, bledność skóry, skrajne zmęczenie, splątanie, zmniejszone oddawanie moczu lub obrzęk nóg/kostek mogą wskazywać na skrzepy krwi w małych naczyniach krwionośnych, tzw. mikroangiopatię zakrzepową — należy pilnie wezwać pomoc medyczną.

Połączenie bólu żołądka/brzucha, obrzęku, nagłego przyrostu masy ciała, zażółcenia skóry lub oczu (żółtaczka) i ciemnego moczu sugeruje ciężką chorobę wątroby (choroba wenoookluzyjna wątroby), która może wystąpić po otrzymaniu leków kondycjonujących — natychmiast należy skontaktować się z lekarzem.

Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego: wymioty krwią lub treścią przypominającą fusy z kawy, czarne, smoliste stolce, zasłabnięcie lub zawroty głowy — należy natychmiast wezwać pomoc medyczną.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości (alergiczne), które mogą obejmować wstrząs: wysypka lub pokrzywka, świąd, uderzenia gorąca, obrzęk warg, twarzy, języka lub gardła, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu, zawroty głowy lub omdlenie — należy pilnie wezwać pomoc medyczną.

Reakcja poprzetoczeniowa (podczas lub po transfuzji): gorączka lub dreszcze, duszność, ból klatki piersiowej/pleców, ciemny mocz — należy natychmiast wezwać pomoc medyczną.

Inne działania niepożądane (według częstości, od najczęstszych)

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)

Zapalenie jamy ustnej (bolesność lub owrzodzenie w jamie ustnej)

Często (mogą dotyczyć maksymalnie 1 na 10 pacjentów)

Grypa

Zakażenia układu moczowego

Neutropenia (obniżona liczba białych krwinek)

Niedokrwistość (obniżona liczba czerwonych krwinek)

Ból w jamie brzusznej

Biegunka krwotoczna (krwista biegunka)

Wymioty

Pokrzywka

Wstrząs

Opuchlizna wargi

Owrzodzenie aftowe (owrzodzenie jamy ustnej)

Rumień (zaczerwienienie skóry)

Gorączka

Zapalenie błony śluzowej (zapalenie błony wyściełającej jamę ustną, nos/gardło lub jelita)

Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych (podwyższone stężenie enzymów wątroby w badaniach krwi)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Waskyra

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla lekarzy.

Ponieważ lek ten podawany będzie w szpitalu, szpital odpowiada za właściwy sposób przechowywania leku przed jego użyciem i w trakcie jego użycia, a także za jego prawidłowe usuwanie.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym i etykiecie worka infuzyjnego.

Nie stosować tego leku, jeśli worek infuzyjny jest uszkodzony bądź nieszczelny.

Produkt przechowywać w temperaturze $\leq -130^{\circ}\text{C}$. Rozmrażać dopiero bezpośrednio przed użyciem. Po rozmrożeniu przechowywać w temperaturze pokojowej ($20\text{--}25^{\circ}\text{C}$) i zużyć w ciągu 2 godzin. W przypadku produktów z zawartością 2×10^6 komórek/ml maksymalny czas w temperaturze pokojowej powinien wynosić 45 minut. Nie zamrażać ponownie.

Przechowywać worki infuzyjne w metalowych kasetach aż do momentu rozmrażania.

Nie otwierać zewnętrznej torby przed rozmrożeniem.

Niezużyty produkt leczniczy i odpady należy usunąć zgodnie z miejscowymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzącymi od człowieka.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Waskyra

Substancją czynną leku jest etuwetydigen autotemcel, który składa się z własnych komórek macierzystych pacjenta zawierających prawidłowe kopie genu *WAS*.

Każdy worek infuzyjny leku Waskyra dla danego pacjenta zawiera $2\text{--}10 \times 10^6$ komórek/ml populacji wzbogaconej w żywotne komórki CD34+ w stężeniu zależnym od serii.

Pozostałe składniki to dimetylosulfotlenek (DMSO), chlorek sodu i roztwór albuminy ludzkiej (patrz punkt 2, „*Lek Waskyra zawiera sód i DMSO*”).

Lek ten zawiera modyfikowane genetycznie ludzkie komórki krwi.

Jak wygląda lek Waskyra i co zawiera opakowanie

Waskyra dyspersja do infuzji to przezroczysta do lekko mętnej dyspersja komórek, bezbarwna do żółtej albo różowej.

Lek Waskyra jest dostarczany w workach infuzyjnych z poli(etylenu-co-octanu winylu) (EVA) o pojemności 50 ml zawierających 10–20 ml dyspersji do infuzji. Każdy worek infuzyjny z dwoma portami do przebijania jest zapakowany w torbę zewnętrzną z EVA i umieszczony w metalowej kasie.

Produkt Waskyra dostarczany jest z placówki wytwórczej do magazynu placówki leczniczej w kriopojemniku, który może zawierać wiele metalowych kaset przeznaczonych dla jednego pacjenta. Każda metalowa kasea zawiera jeden worek infuzyjny z produktem Waskyra.

Podmiot odpowiedzialny

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rzym
Włochy

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Przed podaniem produktu Waskyra należy zapoznać się z opisem całej procedury.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Produkt Waskyra powinien być transportowany w obrębie placówki w zamkniętym, szczelnym pojemniku.

- Lek ten zawiera modyfikowane genetycznie ludzkie komórki krwi. Pracownicy opieki zdrowotnej przygotowujący produkt Waskyra powinni więc stosować odpowiednie środki ostrożności (nosić rękawice, odzież ochronną i okulary ochronne) w celu uniknięcia potencjalnej transmisji chorób zakaźnych.
- Produkt Waskyra należy stale przechowywać w temperaturze $\leq -130^{\circ}\text{C}$ do momentu rozmrożenia zawartości worka w celu podania infuzji.
- Całkowita liczba przeznaczonych do podania worków infuzyjnych musi zostać także sprawdzona z dotyczącymi danego pacjenta informacjami w arkuszu informacyjnym serii (LIS).

Określanie dawki do podania

- Należy uważnie ustalać objętość infuzji w zależności od wieku i masy ciała pacjenta. Jeśli przeznaczona do podania dawka produktu Waskyra obejmuje więcej niż jeden worek, przed rozpoczęciem infuzji należy upewnić się, że przeznaczona do podania objętość leku odpowiada zalecanemu limitowi ilości DMSO, tj. całkowita podana objętość DMSO powinna wynosić $<1\%$ szacowanej objętości osocza pacjenta. Maksymalna podawana objętość produktu Waskyra powinna zatem wynosić $<20\%$ szacowanej objętości osocza u pacjenta.

Przygotowanie do infuzji

- Dla jednego pacjenta może zostać przygotowanych kilka worków infuzyjnych. Każdy worek infuzyjny znajduje się w zewnętrznej torbie umieszczonej w metalowej kasecie.
- Tak opakowane worki infuzyjne należy przechowywać w metalowych kasetach w parach ciekłego azotu w temperaturze $\leq -130^{\circ}\text{C}$, dopóki nie będą gotowe do rozmrożenia i podania.
- Należy sprawdzić wszystkie worki infuzyjne i potwierdzić, że nie upłynął ich termin ważności, posługując się załączonym arkuszem informacyjnym serii.

Sprawdzenie przed rozmrożeniem

- Nie wyjmować metalowej kasety z kriopojemnika i nie rozmrażać produktu Waskyra, dopóki pacjent nie będzie gotowy do podania infuzji. Należy skoordynować moment rozmrożenia worków infuzyjnych z produktem Waskyra i czas podania infuzji. Należy zawnioskować potwierdzić

moment rozpoczęcia infuzji z uwzględnieniem czasu rozmrażania, tak aby produkt Waskyra był dostępny, gdy biorca będzie gotowy.

- Otworzyć metalową kasetę i przed rozmrożeniem dokonać oględzin zewnętrznej torby i worka infuzyjnego pod kątem naruszenia ich integralności. Jeśli worek infuzyjny jest uszkodzony, należy przestrzegać miejscowych wytycznych dotyczących postępowania z odpadami materiałów pochodzących od człowieka i bezzwłocznie skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym.
- Przed rozmrożeniem produktu Waskyra należy potwierdzić, że tożsamość pacjenta odpowiada niepowtarzalnym danym pacjenta umieszczonym na etykiecie na opakowaniu. Produkt Waskyra jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego. Nie należy rozmrażać ani podawać produktu Waskyra, jeśli informacje na etykiecie z danymi pacjenta umieszczonej na worku infuzyjnym nie odpowiadają danym pacjenta, któremu produkt ma być podany.

Rozmrażanie

Po ostrożnym wyjęciu z metalowej kasety rozmrażać worek infuzyjny w zamkniętej zewnętrznej torbie, w temperaturze 37°C, w urządzeniu do kontrolowanego rozmrażania, aż w worku infuzyjnym przestanie być widoczny lód.

- Po zakończeniu rozmrażania należy niezwłocznie wyjąć worek z urządzenia do rozmrażania. Aby zachować żywotność produktu Waskyra, zaleca się podać go natychmiast po rozmrożeniu.
- Należy ostrożnie otworzyć zewnętrzną torbę, aby wyjąć z niej worek infuzyjny, który należy przechowywać w temperaturze pokojowej (20–25°C) do momentu podania.
- Delikatnie ugniatać worek infuzyjny, aby ponownie zawiesić komórki. Sprawdzić, czy w worku infuzyjnym nie pozostały widoczne agregaty komórek. Niewielkie grudki materiału komórkowego powinny ulec dyspersji podczas delikatnego mieszania ręcznego. Nie wstrząsać worka.
- Przed podaniem infuzji worka infuzyjnego nie należy przemywać, wirować, pobierać z niego próbek ani zawieszać w nowym medium.
- Produkt Waskyra nie powinien być napromieniany, ponieważ może to doprowadzić do inaktywacji produktu.
- Jeśli w ramach dawki leczniczej dla pacjenta przeznaczono więcej niż jeden worek infuzyjny, to kolejny worek należy rozmrozić dopiero po podaniu całej zawartości poprzedniego worka.

Podanie

- Produkt Waskyra należy podawać w infuzji dożylniej przez cewnik centralny, zgodnie ze standardowymi procedurami podawania produktów terapii komórkowej stosowanymi w danej wykwalifikowanej placówce leczniczej.
- Zalecany zestaw do podawania to zestaw do przetaczania krwi wyposażony w filtr 200 µm.
- Zawartość każdego worka podawać we wlewie grawitacyjnym w ciągu 2 godzin od rozmrożenia, wliczywszy w to wszelkie przerwy w podawaniu, co pozwoli zachować maksymalną żywotność produktu.
- Maksymalna szybkość infuzji wynosi 5 ml/kg/h, a zawartość pojedynczego worka należy podać w ciągu około 30 minut.
- Jeżeli worków z produktem Waskyra potrzeba więcej niż jeden, należy rozmrażać tylko po jednym worku produktu leczniczego.

- Należy dokładnie obserwować pacjentów wcześniej nieeksponowanych na DMSO. Przez okres do 3 godzin po zakończeniu infuzji należy kontrolować parametry życiowe (ciśnienie krwi, tętno i saturacja tlenem) oraz obserwować pod kątem ewentualnych objawów.
- Po zakończeniu infuzji przepłukać worek infuzyjny z resztkami produktu Waskyra oraz linię dożylną roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby do organizmu pacjenta dostało się jak najwięcej komórek. Należy uważnie ustalać objętość infuzji w zależności od wieku i masy ciała pacjenta.

Środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Niezużyty produkt leczniczy oraz wszystkie materiały będące w kontakcie z produktem Waskyra (odpady płynne i stałe) należy traktować i usuwać jako odpady potencjalnie zakaźne, stosując się do lokalnych przepisów dotyczących materiałów pochodzących od człowieka.

Przypadkowe narażenie

- W razie przypadkowego narażenia należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania z materiałem pochodzącym od człowieka. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły być w kontakcie z produktem Waskyra, należy odkazić za pomocą odpowiedniego środka do dezynfekcji.