

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Waskyra 2-10 × 10⁶ células/ml dispersão para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Waskyra (etuvetidigene autotemcel) é uma população autóloga, geneticamente modificada, enriquecida em células CD34⁺, que contém células estaminais e progenitoras hematopoiéticas (HSPC) transduzidas *ex vivo* utilizando um vetor lentiviral expressando o gene da síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) humana.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada saco de perfusão específico do doente de Waskyra contém etuvetidigene autotemcel numa concentração dependente do lote de população autóloga, geneticamente modificada, enriquecida em células CD34⁺.

O medicamento está acondicionado num ou mais sacos de perfusão contendo globalmente uma dispersão para perfusão de 2–10 × 10⁶ células/ml da população enriquecida em células CD34⁺ viáveis suspensa numa solução criopreservante.

Cada saco de perfusão específico do doente contém 10 a 20 ml de dispersão para perfusão.

A informação quantitativa do medicamento, incluindo a concentração dependente do lote e o número de sacos de perfusão a administrar, é apresentada na ficha informativa do lote (LIS) que acompanha o medicamento para o tratamento.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 3,5 mg de sódio por ml e 55 mg de dimetilsulfóxido (DMSO) por ml (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão para perfusão.

Uma dispersão transparente a ligeiramente turva, incolor a amarela ou rosa.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Waskyra é indicado para o tratamento de doentes com idade igual ou superior a 6 meses com síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), que têm uma mutação no gene WAS, para os quais o transplante de

células estaminais hematopoiéticas (TCEH) é indicado mas não está disponível um dador adequado de células estaminais hematopoiéticas com sistema antigénio leucocitário humano (HLA) compatível.

4.2 Posologia e modo de administração

Waskyra só pode ser administrado num centro de tratamento qualificado por um médico com experiência no transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) e formação para a administração e gestão de doentes tratados com o medicamento.

Antes de ser iniciada a mobilização, a aférese e o condicionamento de intensidade reduzida, é necessário confirmar que o transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) é adequado para o doente.

Os médicos devem consultar os RCM dos medicamentos utilizados para o pré-tratamento, a mobilização do sangue periférico e o condicionamento para garantir que o doente recebe orientações adequadas.

Posologia

Waskyra destina-se apenas a utilização autóloga e só deve ser administrado uma vez (ver secção 4.4).

O tratamento consiste numa dose única para perfusão contendo uma dispersão de células CD34⁺ viáveis num ou mais sacos de perfusão.

A dose de Waskyra a administrar deve ser determinada com base no peso corporal do doente no momento da perfusão.

A dose mínima recomendada é de 7×10^6 células CD34⁺/kg de peso corporal.

O volume máximo de Waskyra a administrar deve manter-se < 20 % do volume de plasma estimado do doente (ver secção 4.4 e secção 6.6).

Para informações adicionais sobre a dose, consulte a ficha informativa do lote (LIS) que acompanha o medicamento.

Pré-tratamento e condicionamento

O médico responsável pelo tratamento deve confirmar que a administração de terapia genética com células estaminais e progenitoras hematopoiéticas (HSPC) autólogas é clinicamente adequada para o doente antes de iniciar o rituximab e o condicionamento (ver secção 4.4).

O condicionamento não deve ser iniciado até que todos os sacos de perfusão que constituem a dose de Waskyra tenham sido recebidos e armazenados no local onde o medicamento irá ser administrado e tenha sido confirmada a disponibilidade de uma colheita de reserva.

Mobilização do sangue periférico e aférese

As células CD34⁺ autólogas são isoladas a partir de sangue periférico mobilizado. Isto é conseguido mediante procedimento(s) de aférese após a mobilização do sangue periférico.

Para obter células CD34⁺ para o fabrico do medicamento e para a reserva autóloga, os doentes terão de ser submetidos a uma mobilização de células estaminais hematopoiéticas e progenitoras (HSPC) com fator estimulante das colónias de granulócitos (G-CSF) e plerixafor seguida de leucaférese.

Recomenda-se que o valor total da colheita de HSPC seja de 40×10^6 células CD34⁺/kg para o fabrico do medicamento. Além disso, deve ser feita uma colheita de, pelo menos, 3×10^6 células CD34⁺/kg

como reserva de células autólogas. As células de reserva podem ser colhidas por aférese do sangue periférico mobilizado ou obtidas por colheita de medula óssea.

Pré-tratamento com rituximab e regime de condicionamento de intensidade reduzida

O bussulfano e a fludarabina são os medicamentos de condicionamento recomendados.

	Dias antes da perfusão do tratamento	Regime posológico	Dose
Rituximab	Dia-22 (+/- 1 dia)	Recomenda-se a perfusão de uma dose única IV de rituximab, um anticorpo monoclonal anti-CD20, no Dia -22 (+/- 1 dia) antes da perfusão de Waskyra, com o objetivo de esgotar as células B antes do tratamento. Deve ser utilizada uma taxa de perfusão em conformidade com o Resumo das Características do Medicamento (RCM) Para reduzir a ocorrência de potenciais reações adversas, a perfusão de rituximab deve ser precedida de pré-medicação adequada com um medicamento anti-histamínico IV, paracetamol e esteroides, de acordo com os procedimentos padrão. Estes medicamentos devem ser repetidos ao fim de 6 horas.	375 mg/m ²
Bussulfano	Dia -4 a Dia -2	Os doentes receberão doses de bussulfano IV com base no peso corporal. Os doentes deverão receber um total de 8 doses, administradas a cada 6 horas, entre o Dia -4 e o Dia -2. Se a AUC alvo de 48 000 ng/ml*h ($\pm$ 10 %) não for atingida com 8 doses, podem ser administradas doses adicionais. A administração deverá ser interrompida se a AUC alvo for atingida antes da oitava dose. Deverá proceder-se ao ajuste da dose de acordo com os níveis farmacocinéticos de bussulfano por forma a atingir uma AUC alvo cumulativa de 48 000 ng/ml*h ($\pm$ 10 %). A perfusão de células Waskyra deverá ser programada de forma a permitir um tempo de eliminação de, pelo menos,	A dose inicial de bussulfano baseia-se no peso do doente de acordo com o seguinte esquema: • 1 mg/kg/dose (< 9 kg); • 1,2 mg/kg/dose (9–16 kg); • 1,1 mg/kg/dose (> 16–23 kg); • 0,95 mg/kg/dose (> 23–34 kg); • 0,8 mg/kg/dose (> 34 kg). As doses subsequentes de bussulfano devem ser calculadas a partir das amostras farmacocinéticas (PK) e ajustadas em conformidade. A análise farmacocinética do bussulfano deve ser realizada procedendo a colheitas seriadas de sangue antes e após a perfusão de pelo menos duas doses separadas, geralmente a primeira e a quinta dose.

		24 horas após a última dose de bussulfano.	Deve ser dada especial atenção à dosagem do bussulfano, a fim de alcançar uma AUC alvo cumulativa de 48 000 ng/ml*h ($\pm$ 10 %). Deverá proceder-se ao ajuste da dose se a AUC total prevista apresentar um desvio do valor alvo superior a 10 % (se a AUC total prevista for < 43 200 ng/ml*h ou > 52 800 ng/ml*h). O número de doses de bussulfano pode ser reduzido se a AUC cumulativa prevista for demasiado elevada.
Fludarabina	Dia -4 e Dia -3	A fludarabina é administrada por via IV uma vez por dia no Dia -4 e no Dia -3. Deve ser utilizada uma taxa de perfusão em conformidade com o Resumo das Características do Medicamento (RCM) da fludarabina.	30 mg/m ² /dia
C=área sob a curva; IV=intravenosa; PK=farmacocinética; m ² =metro quadrado			

Prevenção e tratamento de infeções durante o pré-tratamento

Deve ser ponderada a utilização profilática e empírica de agentes anti-infecciosos (antibacterianos, antifúngicos, antivirais) para a prevenção e o controlo de infeções, especialmente durante o período neutropénico após o condicionamento (ver secção 4.4). Devem ser aplicadas medidas de controlo de infeções e procedimentos de isolamento durante o internamento, em conformidade com as normas locais.

Pré-medicação

Recomenda-se a administração de medicamentos antialérgicos, como a clorfeniramina intravenosa, 15-30 minutos antes da perfusão de Waskyra, para reduzir a possibilidade de uma reação alérgica à perfusão.

Populações especiais

Idosos

Waskyra não foi estudado em doentes com mais de 65 anos de idade.

Doentes seropositivos para o vírus da imunodeficiência humana (VIH), o vírus da hepatite B (VHB) ou o vírus da hepatite C (VHC)

Waskyra não foi estudado em doentes com VIH-1, VIH-2, VHB ativo ou VHC ativo. Os doentes devem ser testados para os vírus VIH-1, VIH-2, VHB e VHC e quaisquer outros agentes infecciosos de acordo com as normas locais antes da colheita de células para o fabrico do medicamento.

Doentes com doenças hematológicas graves

Waskyra não foi estudado em doentes com indícios de mielodisplasia, alterações citogenéticas características de síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda, ou outras doenças hematológicas graves. O tratamento com Waskyra não é recomendado nestes doentes.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Waskyra em doentes com idade inferior a 6 meses ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Waskyra destina-se apenas a administração por perfusão intravenosa.

Antes da administração de Waskyra, tem de se confirmar se a identidade do doente corresponde ao identificador único do doente que consta no rótulo do(s) saco(s) de perfusão de Waskyra e na documentação que o acompanha. Quando for necessário mais do que um saco de Waskyra, deve ser perfundido apenas um saco de cada vez. O número total de sacos de perfusão a administrar deve também ser confirmado com a informação específica do doente na ficha informativa do lote (LIS) (ver secção 4.4).

A perfusão de Waskyra deverá ser programada de forma a permitir um tempo de eliminação de, pelo menos, 24 horas após a última dose de bussulfano.

A hora de descongelação deve ser coordenada com a hora da perfusão de Waskyra. A hora de início da perfusão deve ser confirmada previamente e ajustada de acordo com o tempo de descongelação, para garantir que Waskyra está disponível para perfusão quando o doente estiver pronto. Para manter a viabilidade do medicamento, recomenda-se que Waskyra seja administrado imediatamente, assim que terminar a descongelação. A administração deve ser concluída no prazo de 2 horas após a descongelação.

Administração

Administre o medicamento como perfusão intravenosa através de um cateter venoso central. Quando for fornecido mais do que um saco de Waskyra, deve ser descongelado um saco de cada vez. Cada saco deve ser perfundido a uma taxa de perfusão que não exceda 5 ml/kg/h, em cerca de 30 minutos. O conjunto de administração recomendado consiste num conjunto de transfusão de sangue equipado com um filtro de 200 µm.

Os doentes devem ser atentamente monitorizados antes, durante e após a perfusão. Devem ser verificados os sinais vitais (tensão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigénio) e a ocorrência de qualquer sintoma, de dez em dez minutos durante a perfusão, e a cada hora, durante 3 horas, após a perfusão (ver secção 4.4).

Os doentes devem ser frequentemente monitorizados através de hemograma completo durante, pelo menos, 6 semanas após a perfusão ou até à recuperação da hematopoiese, e quaisquer infeções devem ser tratadas de acordo com as orientações padrão e o critério do médico (ver secção 4.4).

Para instruções detalhadas sobre a preparação, administração, medidas a tomar em caso de exposição accidental e eliminação de Waskyra, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Tratamento anterior com terapia genética de células estaminais hematopoiéticas ou com transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas com evidência de células residuais provenientes do dador.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

Devem ser aplicados os requisitos de rastreabilidade dos medicamentos de terapia avançada de base celular. Para garantir a rastreabilidade, o nome do medicamento, o número do lote e o nome do doente tratado devem ser conservados por um período de 30 anos após o prazo de validade do medicamento.

Utilização autóloga

Waskyra destina-se exclusivamente a utilização autóloga e não pode, em circunstância alguma, ser administrado a outros doentes. Waskyra não pode ser administrado se a informação nos rótulos do medicamento e a ficha informativa do lote (LIS) não corresponderem à identidade do doente.

Reações adversas relacionadas com a idade

É aconselhável administrar terapia genética numa idade mais jovem. O risco de autoimunidade antes da terapia genética, bem como o risco de reversão incompleta da autoimunidade clínica após a terapia genética, parecem ser mais elevados no grupo etário > 5 anos. Além disso, os doentes mais velhos podem necessitar de uma avaliação mais rigorosa para detetar condições associadas a um risco acrescido de reações adversas ao condicionamento.

Mobilização, rituximab e medicamentos de condicionamento

Devem ser consideradas as advertências e precauções relativas à mobilização, ao rituximab e aos medicamentos de condicionamento antes de planear a colheita de células para o fabrico do medicamento.

Complicações do cateter venoso central (CVC)

Foram notificadas infeções e hemorragias relacionadas com a utilização de CVC em ensaios clínicos (ver secção 4.8). Os doentes devem ser atentamente monitorizados para deteção de potenciais infeções e de complicações relacionadas com o cateter.

Hipersensibilidade e reações relacionadas com a perfusão

Sabe-se que o dimetilsulfóxido (DMSO), um dos excipientes de Waskyra, pode causar reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia. Os doentes devem ser atentamente monitorizados durante e após a perfusão. Devem ser verificados os sinais vitais (tensão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigénio) e a ocorrência de qualquer sintoma antes do início da perfusão, aproximadamente de dez em dez minutos durante a perfusão, e a cada hora, durante 3 horas, após a perfusão.

Antes da perfusão, deve garantir que o volume total de DMSO administrado se mantém < 1 % do volume de plasma estimado do doente. Por conseguinte, o volume máximo de Waskyra a administrar deve manter-se < 20 % do volume de plasma estimado do doente (ver secção 6.6).

Citopenia prolongada e insucesso do enxerto

Os doentes podem apresentar citopenias graves, incluindo neutropenia grave, definidas como contagem absoluta de neutrófilos (CAN) < 500/μl, durante várias semanas após o condicionamento de intensidade reduzida e a perfusão de Waskyra. Os doentes devem ser frequentemente monitorizados através de hemograma completo durante, pelo menos, 6 semanas após a perfusão ou até à recuperação da hematopoiese, e quaisquer infeções devem ser tratadas de acordo com as orientações padrão e o critério do médico. Deve ser administrada uma transfusão de suporte com concentrado irradiado de glóbulos vermelhos e plaquetas, de acordo com o critério do médico e a prática institucional.

O insucesso do enxerto é um risco potencialmente importante definido como a falha em alcançar uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN) > 500 células/ μ l, associada à ausência de evidência de recuperação da medula óssea (ou seja, medula hipocelular), até ao dia 60 após a perfusão de Waskyra. Em caso de neutropenia persistente, deve ser iniciado G-CSF para estimular a recuperação da medula óssea, ou mais cedo, com base no critério do médico. Se o insucesso do enxerto e a neutropenia persistirem apesar da utilização de fator estimulante das colónias de granulócitos, recomenda-se a administração das células estaminais autólogas de reserva, não transduzidas.

Transmissão de um agente infeccioso

Embora Waskyra seja testado quanto à esterilidade e ao micoplasma, existe um risco de transmissão de agentes infecciosos. Por conseguinte, os profissionais de saúde que administram Waskyra devem monitorizar os doentes para deteção de sinais e sintomas de infeções após o tratamento e tratá-los adequadamente, se necessário.

Testes serológicos

Todos os doentes devem ser testados para os vírus VIH-1/2, HTLV-1/2, VHB, VHC e micoplasma antes da mobilização para assegurar a aceitação do material de origem celular para o fabrico de Waskyra.

Interferência com os testes de VIH

Devido à existência de pequenas e limitadas extensões de informação genética entre o vetor lentiviral utilizado para criar Waskyra e o VIH, alguns testes de ácidos nucleicos (TAN) para VIH podem dar um resultado falso positivo.

Por conseguinte, é provável que os doentes que receberam Waskyra apresentem resultados positivos nos testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) para o VIH devido à inserção de provírus de vetor lentiviral, resultando num teste falso positivo para o VIH. Por conseguinte, os doentes que receberam Waskyra não devem ser testados para infeção pelo VIH usando um teste com base em PCR.

Utilização de antirretrovirais

Os doentes não devem tomar medicamentos antirretrovirais pelo menos um mês antes da mobilização e até pelo menos 7 dias após a perfusão de Waskyra (ver secção 4.5). Se um doente necessitar de tratamento antirretroviral após a exposição ao VIH/HTLV, o início do tratamento com Waskyra deve ser adiado até que tenha sido realizado um teste western blot de VIH/HTLV e de carga viral aos 6 meses após a exposição.

Risco de oncogénese insercional

Existe um risco teórico de leucemia ou linfoma após o tratamento com Waskyra. Em caso de suspeita ou confirmação de uma doença maligna, o titular da autorização de introdução no mercado deve ser contactado para obter instruções pormenorizadas sobre a colheita de amostras para análise do local de integração do vetor (ISA) e testes de proliferação clonal (ver a lista de verificação para investigação de malignidade e os dados de contacto do titular da autorização de introdução no mercado nos materiais educativos/de aconselhamento de segurança).

Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Os doentes tratados com Waskyra não podem doar sangue, órgãos, tecidos e células para transplante em nenhum momento no futuro. Estas informações constam do Cartão do doente, que deve ser entregue ao doente após o tratamento.

Após a administração de Waskyra

Após a perfusão, devem ser seguidos os procedimentos habituais para o tratamento dos doentes após o transplante de células estaminais e progenitoras hematopoiéticas (HSPC).

A carga viral do citomegalovírus (CMV), do vírus Epstein-Barr (VEB), do vírus herpes simplex 6 (VHS6) e do adenovírus será determinada semanalmente por reação em cadeia da polimerase (PCR) no sangue periférico até ao Dia +90. Se o resultado for repetidamente negativo, o intervalo de testagem pode ser prolongado após o Dia +90. Se o doente for positivo para o CMV, será administrada terapêutica preventiva com ganciclovir, valganciclovir ou foscarnet, de acordo com as normas locais.

Será administrada terapêutica preventiva com rituximab se o doente for positivo para o VEB, antes ou depois da terapia genética, caso se verifique um aumento repetido da carga viral do VEB, de acordo com as normas locais.

O nível sérico de imunoglobulina G deve ser mantido acima de 5 g/l para prevenir potenciais infeções associadas à hipogamaglobulinemia grave, resultante da deficiência imunitária relacionada com a doença, da administração de rituximab e do condicionamento.

Quaisquer produtos derivados do sangue necessários após a perfusão de Waskyra devem ser irradiados.

Seguimento a longo prazo

Espera-se que os doentes que recebem Waskyra sejam incluídos num estudo pós-autorização e sejam ativamente acompanhados até 15 anos após a perfusão. Os médicos responsáveis pelo tratamento devem agendar avaliações clínicas anuais (incluindo hematologia, bioquímica e vigilância de tumores) em conformidade com o estudo de segurança pós-autorização acordado.

Materiais educativos/de aconselhamento de segurança

Serão fornecidos materiais educativos/de aconselhamento de segurança aos profissionais de saúde envolvidos no tratamento com Waskyra de um doente com WAS, aos doentes e/ou aos seus pais/cuidadores, com o objetivo de facilitar a tomada de decisões informadas por parte dos profissionais de saúde e dos doentes, pais/cuidadores, com base nos benefícios e riscos conhecidos de Waskyra e minimizar os riscos para os doentes.

Teor de sódio

Este medicamento contém 3,5 mg de sódio por ml.

Em adultos, isto pode variar entre 35 e 560 mg de sódio por dose, dependendo do volume do medicamento. Isto equivale a 2 a 28 % da dose máxima diária recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

O teor de sódio teórico do medicamento numa população pediátrica pode variar entre 2,3 e 56 % da dose máxima diária recomendada pela OMS para as crianças; no entanto, esta percentagem pode variar em função do peso da criança, da idade e do volume do medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A interação medicamentosa dos medicamentos de mobilização e de condicionamento mieloablativo tem de ser considerada.

Os doentes não devem tomar medicamentos antirretrovirais pelo menos um mês antes da mobilização e até pelo menos 7 dias após a perfusão de Waskyra (ver secção 4.4).

Vacinas vivas

A segurança da imunização com vacinas virais vivas durante ou após o tratamento com Waskyra não foi estudada. A vacinação com vacinas vivas não é recomendada durante as 6 semanas antes do início da administração do tratamento de condicionamento para preparar o tratamento com Waskyra, nem após o tratamento até à recuperação imunológica completa após o tratamento com Waskyra.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados clínicos sobre a utilização de Waskyra em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos em animais de toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento com o etuvetidigene autotemcel.

Um teste de gravidez sérico negativo tem de ser confirmado antes de iniciar cada ciclo de mobilização e novamente confirmado antes do condicionamento mieloablativo.

As mulheres que possam engravidar, e os homens que possam ter filhos, devem utilizar um método contraceptivo eficaz desde o início da mobilização até, pelo menos, 6 meses após a administração do condicionamento mieloablativo. Consulte também o Resumo das Características do Medicamento dos medicamentos de mobilização, pré-tratamento e condicionamento mieloablativo.

Amamentação

Desconhece-se se Waskyra é excretado no leite humano ou transferido para o lactente. Não existem dados disponíveis.

A amamentação deve ser interrompida durante o condicionamento e a administração de Waskyra devido aos riscos potenciais associados ao condicionamento.

A decisão de amamentar após o tratamento com Waskyra deve ser discutida com o médico responsável pelo tratamento, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança face a quaisquer potenciais acontecimentos adversos de Waskyra ou da doença subjacente.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de Waskyra na fertilidade humana. Os efeitos na fertilidade masculina e feminina não foram avaliados em estudos em animais. Estão disponíveis dados sobre o risco de infertilidade com o condicionamento mieloablativo. Por conseguinte, é aconselhável considerar opções de preservação da fertilidade, como a criopreservação de esperma ou óvulos antes do tratamento, se possível.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Waskyra sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos. O efeito dos agentes de mobilização e dos agentes de condicionamento sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas tem de ser considerado.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O tratamento com Waskyra é precedido de intervenções médicas, nomeadamente a recolha de células estaminais hematopoiéticas através da mobilização de sangue periférico com G-CSF e plerixafor, seguida de aférese, pré-tratamento com rituximab (anticorpo monoclonal anti-CD20) e condicionamento de intensidade reduzida, que apresentam os seus próprios riscos. Ao avaliar a segurança de um tratamento com Waskyra, devem ser considerados o perfil de segurança e a informação do medicamento dos medicamentos utilizados para a mobilização de sangue periférico, o pré-tratamento e o condicionamento de intensidade reduzida, para além dos riscos associados à terapia genética.

As reações adversas foram atribuídas ao regime de condicionamento pré-tratamento (incluindo mobilização/leucaférese) e a alterações no local de administração (infecção relacionada com o dispositivo, hemorragia no local do cateter, notificadas como muito frequentes).

Lista tabelada das reações adversas

A segurança de Waskyra foi avaliada em 28 doentes com WAS. O tempo mediano de seguimento foi de 5,67 anos (intervalo: 0,37-13,26 anos).

Tendo em conta a reduzida população de doentes, as reações adversas na tabela abaixo não fornecem uma perspetiva completa sobre a natureza e a frequência destes acontecimentos.

As reações adversas encontram-se indicadas segundo as classes de sistemas de órgãos MedDRA e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$) e frequentes ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Tabela 1 Reações adversas atribuídas à mobilização/aférese e ao pré-tratamento (G-CSF $\pm$ plerixafor, rituximab)

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
Infeções e infestações		Infeção por Aspergillus Gripe Infeções do trato urinário Sépsis por Pseudomonas Pneumonia por aspiração
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade ao fármaco
Doenças gastrointestinais	Estomatite	Dor abdominal Diarreia hemorrágica Hemorragia gastrointestinal superior Inchaço dos lábios
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Eritema
Perturbações gerais e alterações do local de administração		Pirexia

Tabela 2 Reações adversas atribuídas ao regime de condicionamento de intensidade reduzida (bussulfano e fludarabina)

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático		Neutropenia Microangiopatia trombótica
Vasculopatias		Choque

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Estomatite	Vômitos Úlcera aftosa
Afeções hepatobiliares		Doença hepática veno-oclusiva
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Urticária
Perturbações gerais e alterações do local de administração		Inflamação das mucosas
Exames complementares de diagnóstico		Aumento das enzimas hepáticas
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Reação à transfusão de sangue

As alterações no local de administração mais frequentemente notificadas foram: infeções relacionadas com o dispositivo e hemorragia no local do cateter.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que, permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não estão disponíveis dados de estudos clínicos relativos à sobredosagem com Waskyra.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: **ainda não atribuído**, código ATC: **ainda não atribuído**

Mecanismo de ação

O etuvetidigene autotemcel é uma terapia genética *ex vivo* com células estaminais e progenitoras hematopoiéticas CD34⁺ autólogas geneticamente modificadas. As células estaminais e progenitoras hematopoiéticas CD34⁺ autólogas são enriquecidas a partir do sangue periférico mobilizado do doente e transduzidas com um vetor lentiviral (LVV), que insere uma ou mais cópias do ácido desoxirribonucleico complementar (ADNc) da síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) humana no genoma da célula, tornando as células geneticamente modificadas capazes de expressar a proteína WAS funcional. Após a administração, as células geneticamente modificadas enxertam-se e repovoam o compartimento hematopoiético. Estas células geneticamente modificadas que contêm a proteína WAS corrigida (WASP) diferenciam-se e produzem progenitores linfoides e mieloides biologicamente ativos cuja descendência expressa a proteína WAS.

Eficácia clínica

A eficácia de Waskyra foi avaliada num programa de desenvolvimento clínico que inclui dados de um total de 27 participantes tratados num ensaio clínico com uma formulação fresca (n=8), um ensaio clínico com uma formulação criopreservada (n=10) e doentes tratados com a formulação fresca no

âmbito de um programa de uso compassivo (PUC) e de isenção hospitalar (IH), coletivamente referidos como Programa de Acesso Alargado (PAA) (IH, n=3; e PUC, n=6).

Estudo OTL-103-4

A principal evidência de eficácia provém deste ensaio clínico, no qual 10 doentes foram tratados com etuvetidigene autotemcel. Os 10 participantes completaram pelo menos 2 anos de seguimento, tendo oito deles completado 3 anos de seguimento. Seis participantes tinham efetuado a consulta de seguimento dos 5 anos.

Os doentes eram elegíveis se tivessem um diagnóstico de WAS definido por mutação genética e pelo menos um dos seguintes critérios: a) mutação grave da WAS, b) ausência de expressão da proteína da síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP), c) pontuação clínica grave (pontuação clínica de Zhu ≥ 3) e nenhum dador disponível com sistema antigénio leucocitário humano compatível para o transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH).

A mutação genética WAS foi classificada como grave em todos os participantes exceto um, para o qual a gravidade da mutação não era conhecida. Todos os participantes tinham antecedentes de acontecimentos hemorrágicos, infeções recorrentes e afeções cutâneas.

Foram excluídos dos estudos os doentes com disfunção de órgãos-alvo, infeção ativa grave que não respondesse ao tratamento ou outra doença ou condição clínica grave, neoplasia maligna (exceto cancro de pele localizado) ou antecedentes documentados de síndrome cancerígena hereditária, mielodisplasia, alterações citogenéticas características da síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda ou outras doenças hematológicas graves.

Foram excluídos dos estudos doentes que haviam sido submetidos a TCEH alogénico, com evidência de células residuais provenientes do dador ou terapia genética anterior, bem como doentes com infeção documentada pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) (ARN positivo do VIH e/ou anticorpos anti-p24).

Resultados

Parâmetro de avaliação primário

Os parâmetros de avaliação primários foram a taxa anualizada de infeções graves entre os 6 e os 18 meses após a terapia genética (TG), em comparação com 1 ano antes da TG, e a taxa anualizada de episódios hemorrágicos moderados e graves até 1 ano após a TG, em comparação com 1 ano antes da TG. A taxa de acontecimentos foi estimada como o número de acontecimentos por pessoa-anos de observação.

Infeções graves: A taxa anualizada de infeções graves diminuiu de 2,40 por pessoa-anos de observação (PYO) nos 12 meses anteriores à perfusão de Waskyra para 0,20 por PYO nos 6–18 meses após Waskyra. Todas as infeções graves foram de grau 3, de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (CTCAE).

Episódios hemorrágicos moderados e graves: A taxa anualizada combinada de acontecimentos hemorrágicos moderados e graves diminuiu de 0,90 acontecimentos por PYO nos 12 meses anteriores à perfusão de Waskyra para 0,30 acontecimentos por PYO nos primeiros 12 meses após Waskyra. Foi notificado um acontecimento hemorrágico grave (diarreia hemorrágica) no período > 3 anos num doente.

Principais parâmetros de avaliação secundários de eficácia:

Sobrevivência global: Os 10 participantes continuavam vivos após um seguimento médio de 5,02 anos (entre 2,32 e 5,43 anos).

Taxa anualizada de infecções graves e episódios hemorrágicos moderados e graves a 2 e a 3 anos após o tratamento

A taxa anualizada de infecções graves diminuiu de 2,40 por pessoa-ano de observação (PYO) nos 12 meses anteriores à perfusão para 0,10 por PYO nos 1–2 anos após a perfusão e para 0 nos 2–3 anos após Waskyra.

A taxa anualizada combinada de acontecimentos hemorrágicos moderados e graves diminuiu de 0,90 acontecimentos por PYO nos 12 meses anteriores à perfusão para 0,20 acontecimentos por PYO nos 1–2 anos após Waskyra e para 0 acontecimentos por PYO nos 2–3 anos após Waskyra.

Análise integrada de todos os doentes tratados

Foi realizada uma análise integrada dos dados dos dois ensaios clínicos (TIGET-WAS e OTL-103-4) e dos doentes tratados no âmbito do PAA, a fim de avaliar a eficácia clínica global de Waskyra. A população para esta análise incluiu todos os 27 participantes que participaram nos estudos e foram tratados com Waskyra.

Características dos doentes

Na população total incluída na análise integrada, a idade dos participantes no momento da TG variava entre 1,0 ano e 35,1 anos. Dezoito participantes tinham idade < 5 anos e nove tinham idade ≥ 5 anos, entre os quais dois adultos, ambos incluídos no PAA. Por estudo, a faixa etária era de 1,1–12,4 anos no estudo TIGET-WAS, de 1–9 anos no estudo OTL-103-4 e de 1,4–35,1 anos no PAA.

A mutação genética WAS foi classificada como grave em 22 participantes e de gravidade desconhecida nos restantes cinco participantes. Vinte e seis participantes apresentavam características clínicas graves de WAS com uma pontuação de Zhu ≥ 3,0 no início do estudo e um participante com características clínicas mais ligeiras (pontuação de Zhu de 2,0) foi identificado como tendo uma mutação WAS grave.

Administração de Waskyra

As doses administradas variaram entre 7,0 e 31,0 células CD34⁺ 10⁶/kg. A dose mediana administrada no estudo TIGET-WAS foi inferior à do estudo OTL-103-4 e do PAA. Em cinco participantes do estudo TIGET-WAS, as células para o medicamento de TG foram obtidas a partir de uma colheita de medula óssea. O sangue periférico mobilizado, que produz um maior número de células, foi a fonte de células CD34⁺ nos restantes doentes dos estudos TIGET-WAS e OTL-103-4, bem como do PAA.

Resultados

Parâmetros de avaliação primários

Os parâmetros de avaliação primários da análise integrada foram a sobrevivência global e a taxa de infecções graves e a taxa de acontecimentos hemorrágicos moderados e graves.

Sobrevivência global: Globalmente, o tempo de seguimento dos 26 participantes que sobreviveram variou entre 2,31 e 13,26 anos. Foi observada uma taxa de sobrevivência global de 96 % (IC 95 %: 82–99 %) após o tratamento com Waskyra. Um participante adulto tratado no âmbito do PAA faleceu em resultado de um acontecimento adverso grave fatal não relacionado com Waskyra.

Infecções graves: A taxa anualizada de infecções graves diminuiu de 2,00 acontecimentos por pessoa-ano de observação (PYO) nos 12 meses anteriores à perfusão de Waskyra para 0,12 nos 2–3 anos após Waskyra.

Acontecimentos hemorrágicos moderados e graves: A taxa anualizada combinada de acontecimentos hemorrágicos moderados e graves diminuiu de 2,00 acontecimentos por pessoa-ano(s) de observação (PYO) nos 12 meses anteriores à TG para 0,16 acontecimentos por PYO nos 2–3 anos após Waskyra

Tabela 3: Análise integrada: Taxa anualizada de infecções graves e taxa de acontecimentos hemorrágicos moderados/graves

Infeções graves	Pré-tratamento (N=27)	6–18 meses (N=26)	1–2 anos (N=26)	2–3 anos (N=26)
Pessoa-anos de observação	26,99	26,08	25,98	24,97
Número (%) de participantes com infecção grave	19 (70,4)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)
Número de infecções graves (taxa)	54 (2,001)	4 (0,154)	4 (0,154)	3 (0,120)
Intervalo de confiança de 95 % da taxa	1,5033–2,6110	0,0418–0,3931	0,0419–0,3942	0,0248–0,3511

Acontecimentos hemorrágicos moderados + graves	Pré-tratamento (N=27)	0–12 meses (N=27)	1–2 anos (N=26)	2–3 anos (N=26)
Pessoa-anos de observação	26,99	26,35	25,98	24,97
Número (%) de participantes com acontecimento hemorrágico	19 (70,4)	10 (37,0)	3 (11,5)	2 (7,7)
Número de acontecimentos hemorrágicos (taxa)	54 (2,001)	21 (0,797)	4 (0,154)	4 (0,160)
Intervalo de confiança de 95 % da taxa	1,5033–2,6110	0,4933–1,2182	0,0419–0,3942	0,0436–0,4102

Parâmetros de avaliação secundários

Foi observado um enxerto duradouro e estável das células geneticamente corrigidas a partir de 1 mês após a administração única de Waskyra e durante o seguimento após o tratamento, em todos os participantes avaliados (n=26), com um período de seguimento entre 2 e 9 anos após a terapia genética (TG). Todos os participantes demonstraram um aumento acentuado da expressão de WASP em plaquetas e linfócitos, bem como um aumento da contagem de plaquetas e uma melhoria da função das células T.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Waskyra é um medicamento de terapia genética que consiste em células autólogas que foram geneticamente modificadas *ex vivo*. Dada a natureza de Waskyra, os estudos convencionais sobre farmacocinética, absorção, distribuição, metabolismo e eliminação não são aplicáveis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dada a natureza de Waskyra, não era aplicável uma avaliação toxicológica padrão e não foram realizados os estudos convencionais de mutagenicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento.

A farmacologia, a toxicologia e a genotoxicidade de Waskyra foram avaliadas *in vitro* e *in vivo*. Devido à conceção do vetor lentiviral (LVV) WAS e à dependência da coexpressão de outras proteínas que com ela interagem, não existe sobre-expressão da proteína WAS, mesmo quando o número de cópias de vetor é elevado. Por conseguinte, não se observou qualquer toxicidade devida a uma sobre-expressão proteica.

Foram realizados estudos de toxicidade *in vivo* em dois modelos diferentes de ratinhos com WAS eliminado, transplantados com células Lin- transduzidas com LVV WAS. Estes estudos demonstraram que o enxerto, a diferenciação e a colonização dos tecidos linfoides eram normais sem que tenham sido observados sinais clínicos adversos, mortalidade, nem alterações patológicas relacionadas com a integração do LVV WAS. Não ocorreram toxicidades nem aumentos da tumorigénese em nenhum dos modelos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Dimetilsulfóxido
Cloreto de sódio
Solução de albumina humana

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

6 meses.

Uma vez descongelado: no máximo 2 horas à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C). Para os medicamentos formulados numa concentração de 2×10^6 células/ml, o tempo máximo à temperatura ambiente deve ser de 45 minutos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Os sacos de perfusão de Waskyra têm de ser conservados na fase de vapor de azoto líquido (< -130 °C) e devem permanecer congelados até o doente estar pronto para o tratamento, de modo a assegurar que as células viáveis são administradas ao doente.

Mantenha o(s) saco(s) de perfusão na(s) cassete(s) de metal. Não retire o selo do saco da embalagem antes de descongelar. Uma vez descongelado, não deve voltar a ser congelado.

Condições de conservação do medicamento após descongelação, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saco(s) de perfusão de etileno-acetato de vinilo (EVA) de 50 ml, com dois espigões disponíveis, embalado(s) num saco de EVA colocado dentro de uma cassete de metal.

Waskyra é enviado da unidade de produção para as instalações de armazenamento do centro de tratamento num recipiente criogénico, que pode conter várias cassetes de metal destinadas a um único doente.

Cada cassete de metal contém um saco de perfusão de Waskyra.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Waskyra deve ser transportado dentro das instalações em contentores fechados, inquebráveis e à prova de derrames.

- Este medicamento contém células sanguíneas humanas geneticamente modificadas. Os profissionais de saúde que manuseiem Waskyra devem tomar as precauções adequadas (usar luvas, vestuário de proteção e óculos de proteção) para evitar a possível transmissão de doenças infecciosas.

- Waskyra deve permanecer sempre a $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, até que o conteúdo do saco seja descongelado para perfusão.

Determinação da dose a administrar

- O volume de perfusão deve ser cuidadosamente ajustado em função da idade e do peso do doente. Quando a dose de Waskyra a ser perfundida constituir mais do que um saco, importa assegurar, antes da perfusão, que o volume de medicamento a ser perfundido é compatível com o limite recomendado de DMSO, ou seja, o volume total de DMSO administrado deve ser $< 1\%$ do volume de plasma estimado do doente. Por conseguinte, o volume máximo de Waskyra administrar deve ser $< 20\%$ do volume de plasma estimado do doente (ver secção 4.4).

Preparação para a perfusão

- Um doente pode ter vários sacos de perfusão. Cada saco de perfusão é fornecido dentro de um saco de embalagem, por sua vez contido numa cassete de metal.
- O(s) saco(s) de perfusão embalado(s) deve(m) ser mantido(s) no interior da(s) cassete(s) de metal na fase de vapor de azoto líquido a $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ até estar pronto para descongelar e perfundir.
- Contabilize todos os sacos de perfusão e confirme que cada saco de perfusão está dentro do prazo de validade.

Verificação antes de descongelar

- Não remova a cassete de metal do armazenamento criogénico nem descongele Waskyra enquanto o doente não estiver pronto para receber a perfusão. A hora de descongelação do(s) saco(s) de perfusão de Waskyra deve ser coordenada com a hora da perfusão. Confirme com antecedência a hora da perfusão e ajuste a hora de início da descongelação para que o tratamento esteja disponível para perfusão quando o doente estiver pronto.
- Abra a cassete de metal e inspecione o saco de embalagem e o saco de perfusão para verificar se houve alguma violação da integridade dos mesmos antes da descongelação. Se algum saco de perfusão estiver comprometido, siga as orientações locais sobre manuseamento de material de origem humana e contacte imediatamente o titular da autorização de introdução no mercado.
- Antes de descongelar Waskyra, tem de se confirmar que a identidade do doente corresponde ao identificador único do doente que consta no rótulo das embalagens e na ficha informativa do lote (LIS). Waskyra destina-se exclusivamente a utilização autóloga. Não descongelar nem perfundir Waskyra se as informações que constam do rótulo específico do doente no saco de perfusão não corresponderem ao doente a que se destina. O número total de sacos de perfusão a administrar deve também ser confirmado com a informação específica do doente na ficha informativa do lote (LIS).

Descongelação

- Depois de retirar cuidadosamente a embalagem da cassete de metal, descongele o saco de perfusão na embalagem selada, a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ num dispositivo de descongelação controlado, até que não seja visível gelo no saco de perfusão.
- Quando a descongelação estiver concluída, o saco deve ser imediatamente removido do dispositivo de descongelação. Para manter a viabilidade do medicamento, recomenda-se que Waskyra seja administrado imediatamente, assim que terminar a descongelação. A administração deve ser concluída no prazo de 2 horas após a descongelação.
- O saco de embalagem deve ser cuidadosamente aberto para remover o saco de perfusão, que deve ser mantido à temperatura ambiente ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) até à perfusão. Massage suavemente o saco de perfusão para ressuspender as células. O conteúdo do saco de perfusão deve ser inspecionado para verificar se restam quaisquer agregados celulares visíveis. Quaisquer pequenos aglomerados de material celular devem dispersar-se ao misturar manualmente o conteúdo do saco, de forma suave. Não agite o saco.

- O saco de perfusão não deve ser lavado, centrifugado, utilizado para colheita de amostras e/ou ressuspensão num novo meio antes da administração.
- Waskyra não deve ser irradiado, uma vez que a irradiação pode conduzir à inativação do produto.
- Se for fornecido mais de um saco de perfusão para a dose de tratamento do doente, o saco seguinte só deve ser descongelado depois de o conteúdo do saco anterior ter sido completamente perfundido.

Administração

- Waskyra deve ser administrado como perfusão intravenosa através de um cateter venoso central, de acordo com os procedimentos padrão para os produtos de terapia celular do centro de administração.
- O conjunto de administração recomendado consiste num conjunto de transfusão de sangue equipado com um filtro de 200 µm.
- Cada saco deve ser perfundido por ação da gravidade nas 2 horas posteriores à descongelação, incluindo qualquer interrupção durante a perfusão, para manter a viabilidade máxima do produto.
- A taxa máxima de perfusão é de 5 ml/kg/h, e o conteúdo de cada saco deve ser perfundido em cerca de 30 minutos.
- Quando for necessário mais do que um saco de Waskyra, deve ser descongelado um saco de cada vez.
- Os doentes que não foram anteriormente expostos ao DMSO devem ser cuidadosamente observados. Devem ser verificados os sinais vitais (tensão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigénio) e a ocorrência de qualquer sintoma até 3 horas após a perfusão.
- No final da perfusão, enxague com a solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) todo o Waskyra que restar no saco de perfusão e nos tubos associados para assegurar que o doente recebeu o maior número possível de células. O volume de perfusão deve ser cuidadosamente ajustado em função da idade e do peso do doente.

Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

- Os medicamentos não utilizados e todo o material que esteve em contacto com Waskyra (resíduos sólidos e líquidos) devem ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos, de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de material de origem humana.

Exposição accidental

- Em caso de exposição accidental, devem seguir-se as orientações locais sobre manuseamento de material de origem humana. As superfícies e os materiais de trabalho que possivelmente tenham estado em contacto com Waskyra devem ser descontaminados com um desinfetante apropriado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Roma
Itália

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1996/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E
FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E
UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO
SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Waskyra em cada Estado-Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (Titular da AIM) deve acordar sobre o conteúdo e o formato dos materiais educativos para os pais/cuidadores e profissionais de saúde, dos detalhes das restrições de prescrição e controlo do acesso/formulário de consentimento, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

Os materiais educativos/de aconselhamento de segurança para os profissionais de saúde devem destacar os riscos importantes de Waskyra para os profissionais de saúde com orientações sobre como minimizar os riscos, incluindo o potencial risco de leucemia/linfoma ou neoplasias malignas de órgãos sólidos, e a necessidade de monitorizar os doentes tratados para detetar sinais e sintomas de transformação oncogénica, leucemia ou linfoma ou neoplasias malignas de órgãos sólidos, e os potenciais riscos de falha do enxerto, e sensibilizá-los para a importância da monitorização e do seguimento a longo prazo.

No que diz respeito aos pais/cuidadores, os materiais educativos indicam quais as medidas a tomar e quando e como contactar o médico especialista em caso de efeitos indesejáveis, quaisquer sintomas ou preocupações e como comunicar reações adversas a medicamentos e a importância da monitorização regular e a longo prazo.

O Titular da AIM deve garantir que, em cada Estado-Membro onde Waskyra é comercializado, existe um sistema para controlar a sua distribuição além do nível de controlo garantido pelas medidas de minimização do risco de rotina.

É necessário satisfazer os seguintes requisitos antes de prescrever, fabricar, dispensar e utilizar o medicamento:

- Waskyra só estará disponível através de centros de tratamento qualificados pelo titular da AIM para assegurar a rastreabilidade das células do doente e do medicamento fabricado entre o hospital de tratamento e o local de fabrico.
- Waskyra será administrado num centro de transplante especializado e por médicos com experiência prévia no tratamento e gestão de doentes com síndrome de Wiskott-Aldrich e na utilização de medicamentos de terapia genética com células CD34⁺ autólogas *ex vivo*.
- É necessário preencher um formulário de consentimento antes de iniciar o tratamento.
- A seleção dos centros de tratamento será realizada em colaboração com as autoridades nacionais de saúde, conforme adequado.
- Os profissionais de saúde receberão formação sobre os materiais educativos/de aconselhamento de segurança no âmbito do processo de qualificação do centro.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de segurança pós-autorização intervencional (PASS): A fim de caracterizar melhor a segurança e eficácia a longo prazo de Waskyra em doentes com idade igual ou superior a 6 meses com síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), que têm uma mutação no gene WAS, para os quais o transplante de células estaminais hematopoiéticas é indicado mas não está disponível um dador adequado de células estaminais hematopoiéticas com sistema antigénio leucocitário humano compatível, o titular da AIM deverá realizar e apresentar os resultados de um estudo pós-autorização intervencional, de acordo com um protocolo acordado.	Relatório final: 31 de dezembro de 2046

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CASSETE DE METAL

1. NOME DO MEDICAMENTO

Waskyra 2-10 × 10⁶ células/ml dispersão para perfusão
etuvetidigene autotemcel (células CD34⁺)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Este medicamento contém células sanguíneas humanas.

Cada saco de perfusão específico do doente de Waskyra contém etuvetidigene autotemcel numa concentração dependente do lote de uma população autóloga, geneticamente modificada, enriquecida em células CD34⁺, que contém células estaminais e progenitoras hematopoiéticas (HSPC) transduzidas *ex vivo* utilizando um vetor lentiviral expressando o gene da síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) humana.

Cada saco de perfusão de 10-20 ml contém 2-10 × 10⁶ células/ml

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contém também dimetilsulfóxido, solução de albumina humana e cloreto de sódio. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão

Um saco de perfusão de 10-20 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para administração por via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização autóloga.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Prazo de validade após a descongelação: 2 horas à temperatura ambiente (20 °C-25 °C)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Guardar e transportar congelado (< -130 °C). Manter o saco de perfusão na cassette de metal até estar pronto para descongelar e administrar. Não retirar o selo do saco de embalagem antes de o medicamento estar totalmente descongelado. Uma vez descongelado, não congelar novamente.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

O medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Roma
Itália

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1996/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

DIN:
ID COI:
SEC:
Lote:
ID do saco:

Consulte a ficha informativa do lote para mais informações sobre o número de sacos de perfusão e de células CD34⁺ por saco para este doente.

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

SACO DE EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Waskyra 2-10 × 10⁶ células/ml dispersão para perfusão
etuvetidigene autotemcel (células CD34⁺)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Este medicamento contém células sanguíneas humanas.

Cada saco de perfusão específico do doente de Waskyra contém etuvetidigene autotemcel numa concentração dependente do lote de uma população autóloga, geneticamente modificada, enriquecida em células CD34⁺, que contém células estaminais e progenitoras hematopoiéticas (HSPC) transduzidas *ex vivo* utilizando um vetor lentiviral expressando o gene da síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) humana.

Cada saco de perfusão de 10-20 ml contém 2-10 × 10⁶ células/ml

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contém também dimetilsulfóxido, solução de albumina humana e cloreto de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão

Um saco de perfusão de 10-20 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para administração por via intravenosa.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização autóloga.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

Prazo de validade após a descongelação: 2 horas à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Guardar e transportar congelado (< -130 °C). Manter o saco de perfusão na cassette de metal até estar pronto para descongelar e administrar. Não retirar o selo do saco de embalagem antes de o medicamento estar totalmente descongelado. Uma vez descongelado, não congelar novamente.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. O medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Roma
Itália

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1996/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

DIN:
ID COI:
SEC:
Lote:
ID do saco:

Consulte a ficha informativa do lote para mais informações sobre o número de sacos de perfusão e de células CD34⁺ por saco para este doente.

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

Não aplicável.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SACO DE PERFUSÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Waskyra 2-10 × 10⁶ células/ml dispersão para perfusão
etuvetidigene autotemcel (células CD34⁺)
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

Prazo de validade após a descongelação: 2 horas à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C)

4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

Lote:
DIN:
SEC:
ID do saco:
ID COI:

Consulte a ficha informativa do lote para mais informações sobre o número de sacos de perfusão e de células CD34⁺ por saco para este doente.

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10-20 ml de dispersão de células por saco.

6. OUTROS

Apenas para utilização autóloga.

INDICAÇÕES A INCLUIR NA FICHA INFORMATIVA DO LOTE INCLUÍDA COM CADA ENVIO PARA UM DOENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Waskyra 2-10 × 10⁶ células/ml dispersão para perfusão
etuvetidigene autotemcel (células CD34⁺)

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Uma população autóloga, geneticamente modificada, enriquecida em células CD34⁺, que contém células estaminais e progenitoras hematopoiéticas (HSPC) transduzidas *ex vivo* utilizando um vetor lentiviral expressando o gene da síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) humana.

3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE E DOSE DO MEDICAMENTO

INFORMAÇÕES SOBRE OS LOTE(S) FORNECIDOS(S)

O envio inclui o(s) seguinte(s) lote(s):

Número do lote	ID do saco	Volume da dispersão para perfusão (ml)	Dosagem (x10 ⁶ células/ml)	Total de células CD34 ⁺ (x10 ⁶)	Prazo de validade (DD-MMM-AAAA)

Número total de sacos:

Número total de células CD34⁺ (x10⁶):

A dose fornecida (calculada com base no peso do doente na altura da colheita celular) é:

× 10⁶ CD34⁺ células/kg

A dose mínima recomendada de Waskyra a administrar é de 7 × 10⁶ células CD34⁺/kg. Em ensaios clínicos, foram administradas doses até 31 × 10⁶ CD34⁺ células/kg.

A **dose a ser perfundida** deve ser definida pelo médico responsável com base no número total de células CD34⁺ fornecidas, no peso do doente na altura do tratamento e no facto de que qualquer saco utilizado deve ser administrado na sua totalidade.

Quando for necessário mais do que um saco de Waskyra, importa assegurar, antes da perfusão, que o volume de medicamento a ser perfundido é compatível com o **limite recomendado de DMSO**, ou seja, o volume total de DMSO administrado deve ser < 1 % do volume de plasma estimado do doente.

Por conseguinte, o volume máximo de Waskyra a administrar deve manter-se < 20 % do volume de plasma estimado do doente.

4. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

5. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Guarde este documento e tenha-o disponível na preparação para a administração de Waskyra

Apenas para utilização autóloga.

6. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

INSTRUÇÕES DE CONSERVAÇÃO E UTILIZAÇÃO

Guardar e transportar congelado (< -130 °C). Manter o saco de perfusão na cassete de metal até estar pronto para descongelar e administrar. Não retirar o selo do saco de embalagem antes de o medicamento estar totalmente descongelado. Uma vez descongelado, não congelar novamente.

Prazo de validade: 6 meses a < -130 °C. Prazo de validade após a descongelação: 2 horas à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C)

7. PRAZO DE VALIDADE E OUTRAS INFORMAÇÕES ESPECÍFICAS SOBRE O LOTE

A informação é apresentada na tabela da secção 3 acima.

8. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. O medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

9. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

ID COI:

Peso na primeira colheita (kg):

DIN:

SEC:

10. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Fondazione Telethon ETS

Via Varese 16/B
00185 Roma
Itália

11. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

EU/1/25/1996/001

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente ou cuidador

Waskyra 2-10 × 10⁶ células/ml dispersão para perfusão etuvetidigene autotemcel

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado (ou à sua criança) este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- O seu médico ou enfermeiro dar-lhe-á um Cartão do doente que contém informações de segurança importantes sobre o seu tratamento com Waskyra. Leia-o com atenção e siga as instruções que nele constam.
- Leve sempre consigo o Cartão do doente e mostre-o sempre ao médico ou enfermeiro quando os vir ou se for ao hospital.
- A informação deste folheto aplica-se a si ou à sua criança; no entanto, o texto é redigido como se fosse dirigido apenas a si.

O que contém este folheto

1. O que é Waskyra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Waskyra
3. Como é produzido e administrado Waskyra
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Waskyra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Waskyra e para que é utilizado

Waskyra é um medicamento de terapia génica que contém a substância ativa etuvetidigene autotemcel. Um medicamento de terapia génica funciona fornecendo ao organismo um gene para corrigir um defeito genético. Este medicamento é produzido especialmente para si, a partir das suas próprias células formadoras de sangue.

Waskyra é utilizado para tratar uma doença grave chamada síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) em pessoas com idade igual ou superior a 6 meses com síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), que têm uma mutação no gene WAS, para os quais o transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) é indicado mas não existe um familiar compatível que possa doar células estaminais hematopoiéticas para transplante. As células estaminais hematopoiéticas são células imaturas que se podem transformar em todos os tipos de glóbulos sanguíneos, incluindo glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas (componentes que ajudam o sangue a coagular).

As pessoas com WAS têm uma mutação (alteração) no gene que fornece as instruções para fabricar a proteína WAS. A proteína WAS ajuda os glóbulos brancos a movimentar-se e a funcionar de forma adequada para combater as infeções e ajuda as plaquetas a formarem-se corretamente para prevenir as hemorragias. Uma mutação do gene dá origem a uma proteína WAS defeituosa ou em falta. Isto pode levar a complicações potencialmente fatais, tais como hemorragias e infeções.

Waskyra é preparado utilizando as suas próprias células estaminais hematopoiéticas que são modificadas em laboratório utilizando um vírus. Este vírus foi modificado para que não se possa propagar no organismo, mas pode fornecer uma cópia correta do gene WAS às células estaminais hematopoiéticas. As células estaminais hematopoiéticas modificadas são devolvidas ao doente através de uma perfusão (administração gota a gota) e podem transformar-se em células sanguíneas capazes de produzir a proteína WAS, e espera-se que isso possa melhorar a doença.

Se tiver alguma dúvida sobre a forma com Waskyra funciona ou por que razão este medicamento foi prescrito, fale com o seu médico.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Waskyra

Waskyra não lhe pode ser administrado

- se tem alergia a algum dos componentes deste medicamento (indicados na secção 6). Se lhe parece que pode ser alérgico, aconselhe-se com o seu médico.
- se já foi submetido a terapia genética de células estaminais sanguíneas ou com transplante alogénico de células estaminais sanguíneas com evidência de células residuais provenientes do dador.

Advertências e precauções

Antes de lhe ser administrado Waskyra

O médico irá:

- Verificar os seus pulmões, coração, rins, fígado, cérebro, pele, tireoide, bem como os parâmetros vitais, como a tensão arterial. É necessária uma avaliação médica geral antes do tratamento.
- Procurar sinais de infeção. Qualquer infeção deve ser tratada antes de lhe ser administrado Waskyra.
- Verificar se tem infeção pelo vírus da hepatite B, hepatite C, vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV), VIH ou micoplasma. Se tiver uma infeção ativa por um destes agentes, o seu tratamento com Waskyra pode ser adiado ou suspenso.
- Verificar a sua medula óssea para garantir que não apresenta sinais de leucemia ou mielodisplasia (uma doença em que a sua medula óssea não produz um número suficiente de células sanguíneas ou plaquetas saudáveis). Se apresentar sinais destas doenças, isso poderá impedi-lo de receber o tratamento com Waskyra.

Antes do tratamento com Waskyra

- Antes de lhe ser administrado, Waskyra é testado para garantir que não existem micróbios infecciosos, uma vez que existe um risco teórico de infeção. Durante a perfusão, os médicos e enfermeiros irão vigiar se existem sinais de infeção, tais como febre, arrepios, suores, cansaço, dor de garganta, etc., e administrar tratamento, se necessário. Contacte o médico se apresentar esses sinais e sintomas.

Quando lhe é administrado Waskyra

- As informações sobre medicamentos à base de células como Waskyra têm de ser guardadas durante 30 anos no hospital. As informações guardadas serão o seu nome e o número do lote de Waskyra que recebeu.

Após o tratamento com Waskyra

- Depois de receber Waskyra, será monitorizado com análises de sangue regulares. Isto incluirá a medição do nível de anticorpos, conhecidos como *imunoglobulinas*, no sangue. Se o nível de imunoglobulinas for baixo, poderá necessitar de terapêutica de substituição de imunoglobulinas. O seu médico discutirá esse assunto consigo, se necessário.
- Podem-lhe ser administrados agentes anti-infecciosos (antibacterianos, antifúngicos, antivirais) para a prevenção e o controlo de infeções, especialmente durante o período neutropénico após o condicionamento. Devem ser aplicadas medidas de controlo de infeções e procedimentos de isolamento durante o internamento, em conformidade com as normas locais.
- A carga viral do citomegalovírus, do vírus Epstein-Barr, do vírus herpes simplex e do adenovírus será determinada semanalmente no sangue periférico até ao Dia +90. Se o resultado for repetidamente negativo, o intervalo de testagem pode ser prolongado após o Dia +90. Se o seu resultado for positivo para o citomegalovírus, será administrada terapêutica preventiva com ganciclovir, valganciclovir ou foscarnet, de acordo com as normas locais.
- Poderá apresentar uma diminuição acentuada do número de células no sangue, incluindo uma diminuição acentuada do número de neutrófilos durante várias semanas após o condicionamento e a perfusão de Waskyra. Por isso, deve ser frequentemente monitorizado através de hemograma completo durante, pelo menos, 6 semanas após a perfusão ou até à recuperação da hematopoiese, e quaisquer infeções devem ser tratadas de acordo com as orientações padrão e o critério do médico. Deve consultar o médico em caso de fadiga e fraqueza, infeções e tendência para ter nódoas negras e hemorragias. Deve ser administrada uma transfusão de suporte com concentrado irradiado de glóbulos vermelhos e plaquetas, de acordo com o critério do médico e a prática institucional.
- O insucesso do enxerto é um risco potencialmente importante após a perfusão de Waskyra. Em caso de diminuição persistente do número de neutrófilos, deve ser iniciado um fator de crescimento (fator estimulante de colónias de granulócitos) para estimular a recuperação da medula óssea, ou mais cedo, com base no critério do médico. Se o insucesso do enxerto e o número baixo de neutrófilos persistirem apesar da utilização de fator estimulante das colónias de granulócitos, recomenda-se a administração das células estaminais autólogas de reserva, não transduzidas.
- Após o tratamento, poder-lhe-ão pedir para que seja seguido durante um período máximo de 15 anos para compreender melhor os efeitos a longo prazo de Waskyra.
- Se necessitar de uma transfusão de sangue antes e depois de receber Waskyra, os produtos sanguíneos que lhe forem administrados devem ser irradiados. Isto significa que os glóbulos brancos, chamados linfócitos, são reduzidos para minimizar o risco de uma reação à transfusão. O seu médico irá monitorizá-lo relativamente a qualquer reação à transfusão de sangue.
- A inserção de um novo gene nas células estaminais pode contribuir para um risco de cancro do sangue, como a leucemia (cancro dos glóbulos brancos) e o linfoma (cancro dos linfócitos, glóbulos brancos envolvidos nas defesas do organismo). Embora não existam evidências a este respeito nos ensaios clínicos até à data, esse efeito é possível devido à natureza do medicamento. Após o tratamento, o seu médico irá monitorizá-lo relativamente a quaisquer sinais de leucemia ou linfoma ou neoplasias malignas de órgãos sólidos.
- Waskyra é preparado utilizando partes de um vírus que foram alteradas para que não possam causar infeção. Isto pode dar origem a um resultado falso positivo num teste de VIH. Podem ser utilizados testes mais específicos para excluir a infeção pelo VIH, caso seja necessário.
- A substância ativa de Waskyra pode ser temporariamente eliminada através do sangue, esperma, leite materno ou resíduos corporais, um processo chamado excreção. Por isso, após o tratamento

com Waskyra, não poderá doar sangue, componentes sanguíneos (plasma), órgãos, tecidos ou células.

Quando o tratamento com Waskyra não pode ser concluído

O fabrico de Waskyra pode não ser bem-sucedido se a quantidade de células estaminais colhidas do seu sangue não for suficiente ou se houver dificuldades na preparação do medicamento após a colheita das células estaminais. Nesse caso, pode ser-lhe pedido que repita a colheita de células estaminais, se possível, ou pode-lhe ser oferecido outro tratamento.

Antes de receber Waskyra, será administrado um medicamento de condicionamento para remover células da medula óssea, proporcionando espaço para que as células estaminais geneticamente modificadas de Waskyra se mantenham (enxertem) na medula óssea.

Se Waskyra não puder ser administrado depois de ter recebido o medicamento de condicionamento, ou se as células estaminais modificadas não se mantiverem no seu organismo, o médico pode administrar-lhe uma perfusão de células de resgate da amostra de reserva previamente colhida (ver também a secção 3, «*Como é administrado Waskyra*»). As células de resgate não têm o gene *WAS* funcional adicionado e não produzirão a proteína WAS. Para mais informações, contacte o seu médico.

A segurança e eficácia de Waskyra em doentes com idade inferior a 6 meses não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis e Waskyra não pode ser administrado a doentes com menos de 6 meses de idade.

Outros medicamentos e Waskyra

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

- Não deve tomar quaisquer medicamentos para a infeção pelo VIH pelo menos um mês antes de lhe serem administrados os medicamentos de mobilização ou de serem colhidas amostras de sangue, até pelo menos 7 dias após a perfusão de Waskyra, uma vez que estes medicamentos podem afetar a produção e o funcionamento de Waskyra na sua fase inicial.
- Não deve receber quaisquer vacinas conhecidas como **vacinas vivas** durante 6 semanas antes de receber o medicamento de condicionamento para se preparar para o tratamento com Waskyra, nem após o tratamento, enquanto o seu sistema imunitário (o sistema de defesa do organismo) estiver a recuperar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Waskyra não tem qualquer influência na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Gravidez e aleitamento

Este tratamento não deve ser administrado durante a gravidez devido aos possíveis efeitos do medicamento de condicionamento. Desconhecem-se os efeitos de Waskyra em mulheres grávidas. Fale com o seu médico sobre a gravidez depois de receber Waskyra.

Se está grávida ou pensa que pode estar grávida após o tratamento com Waskyra, fale imediatamente com o seu médico.

Se for uma mulher que pode engravidar, será submetida a um teste de gravidez antes de iniciar os medicamentos de mobilização e de condicionamento para garantir que não está grávida.

Contraceção em homens e mulheres

Se for uma mulher que pode engravidar, ou um homem que pode ter filhos, deve utilizar um método contraceptivo eficaz desde o início do tratamento de mobilização e durante, pelo menos, 6 meses após receber Waskyra. Fale com o médico sobre os métodos contraceptivos adequados.

Amamentação

A amamentação deve ser interrompida durante o condicionamento devido aos possíveis efeitos do medicamento de condicionamento. Desconhece-se se os componentes de Waskyra podem passar para o leite materno.

O médico discutirá consigo o benefício da amamentação para o seu bebé face aos potenciais riscos do tratamento.

Fertilidade em homens e mulheres

É possível que não consiga engravidar ou ter filhos depois de ter recebido o medicamento de condicionamento. Deve discutir as suas opções com o médico antes do tratamento. Estas podem incluir a preservação de óvulos ou espermatozoides para utilização posterior.

Waskyra contém sódio e dimetilsulfóxido (DMSO)

Este medicamento contém 35-560 mg de sódio (principal componente do sal de mesa/cozinha) por dose. Isto equivale a 2 % a 28 % da dose máxima diária recomendada de sódio para um adulto. A dose máxima diária recomendada de sódio de 2 g/dia para adultos deve ser ajustada para baixo com base nas necessidades energéticas das crianças em relação às dos adultos.

Este medicamento contém 55 mg/ml de DMSO (uma substância utilizada para preservar as células congeladas) que pode causar reações alérgicas súbitas e graves. O médico ou enfermeiro deve estar atento a quaisquer reações durante a perfusão e, após a perfusão, de hora em hora, durante 3 horas.

3. Como é produzido e administrado Waskyra

Uma vez que Waskyra é produzido a partir das suas próprias células estaminais hematopoiéticas, será efetuada uma colheita do seu sangue para preparar o medicamento cerca de 2 a 3 meses antes do tratamento. As células estaminais podem ser colhidas a partir do sangue que é extraído de uma veia. Para mais informações, consulte o seu médico.

Quando as células estaminais são colhidas do sangue:

- Antes de lhe ser administrado Waskyra, ser-lhe-ão administrados dois tipos de medicamentos:
 - **medicamento de mobilização**, para deslocar as células estaminais sanguíneas da medula óssea para a corrente sanguínea
 - **medicamento de condicionamento**, para criar espaço na medula óssea para as novas células estaminais que lhe serão administradas

Para mais informações, consulte os folhetos informativos destes medicamentos.

(Ver secção 3 «*Como é produzido e administrado Waskyra*» e secção 4 «*Efeitos indesejáveis possíveis*» para mais informações sobre estes medicamentos, incluindo possíveis efeitos indesejáveis).

- A colheita das células estaminais sanguíneas será efetuada a partir de um cateter venoso central colocado temporariamente. Um cateter venoso central é um tubo fino e flexível inserido por um médico numa grande veia para aceder à sua corrente sanguínea. Será colocado outro cateter antes de iniciar o tratamento de condicionamento para permitir a perfusão de Waskyra e de outros medicamentos e a colheita de sangue para a realização de análises. Quando um cateter é

inserido, podem ocorrer efeitos indesejáveis, como infeções e hemorragias, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. O médico e os enfermeiros irão vigiar quaisquer eventuais complicações.

- Em primeiro lugar, ser-lhe-á administrado um medicamento chamado «medicamento de mobilização» para deslocar as células estaminais sanguíneas da medula óssea para a corrente sanguínea (ver secção 2 «*Advertências e precauções*»).
- As células estaminais sanguíneas podem então ser colhidas utilizando uma máquina que separa os componentes do sangue (*máquina de aférese*). A colheita de células estaminais sanguíneas suficientes para produzir Waskyra pode demorar mais de 1 dia.

As células estaminais colhidas a partir do sangue serão divididas em duas partes:

- A **amostra de reserva**, que será congelada e armazenada, para ser administrada como células estaminais de resgate se Waskyra não puder ser administrado ou não funcionar (ver «*Quando o tratamento com Waskyra não pode ser concluído*» na secção 2).
- A **amostra de tratamento**, que será fornecida ao fabricante para produzir Waskyra inserindo uma cópia funcional do gene WAS nas células estaminais da amostra.

Como lhe é administrado Waskyra

- Waskyra será administrado num centro de tratamento qualificado e por médicos com formação na utilização deste tipo de medicamento.
- Waskyra é administrado por perfusão intravenosa (administração gota a gota numa veia) através de um cateter venoso central. É possível que seja administrado mais do que um saco de medicamento.
- Os médicos irão verificar se os sacos de perfusão de Waskyra estão todos identificados como tendo sido fabricados a partir da sua amostra.
- Waskyra é um tratamento de administração única. Não lhe será administrado novamente.

Quando	O que acontece	Porquê
Cerca de 2 meses antes da perfusão de Waskyra	São administrados medicamentos de mobilização por injeção subcutânea durante 4 a 6 dias	Para deslocar as células estaminais da medula óssea para a corrente sanguínea
Cerca de 2 meses antes da perfusão de Waskyra	O sangue mobilizado é colhido em 2 a 3 dias	Para obter células estaminais sanguíneas para produzir Waskyra. Parte das células estaminais colhidas será guardada separadamente para utilização como células de resgate, se necessário
Cerca de 3 semanas antes da perfusão de Waskyra	Um medicamento chamado rituximab é administrado uma única vez numa veia através do cateter	Para reduzir o número de glóbulos brancos que produzem anticorpos dirigidos ao seu corpo e ajudar as células geneticamente corrigidas a estabelecerem-se após a perfusão de Waskyra

5 dias antes da perfusão de Waskyra	São administrados dois medicamentos de condicionamento (bussulfano e fludarabina) numa veia, através do cateter, durante 2–3 dias no hospital	Para preparar a medula óssea para o tratamento. Estes medicamentos destroem as células da medula óssea, para que possam ser substituídas pelas células geneticamente corrigidas de Waskyra
15 a 30 minutos antes da perfusão de Waskyra	Pode ser administrado um medicamento chamado anti-histamínico	Para ajudar a prevenir uma reação alérgica à perfusão
Início da perfusão de Waskyra	Waskyra é administrado por perfusão (gota a gota) numa veia. Isto será feito num hospital e terá a duração de cerca de 30 minutos para cada saco de perfusão. O número de sacos irá variar de acordo com o doente.	Para injetar células estaminais que contêm o gene WAS correto na corrente sanguínea, que as encaminhará para a medula óssea
Após a perfusão de Waskyra	Ficará no hospital durante cerca de 4 a 8 semanas	Para recuperar. Será vigiado para verificar se o tratamento está a funcionar e se tem quaisquer efeitos indesejáveis que podem ser tratados até que o médico possa garantir que é seguro para si sair do hospital

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Durante os ensaios clínicos realizados com Waskyra, não foram atribuídos efeitos indesejáveis ao medicamento propriamente dito. No entanto, os procedimentos e medicamentos necessários para receber o medicamento, em associação com o estado da sua doença, podem causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves — consulte imediatamente um médico

Procure imediatamente assistência médica urgente se verificar alguma das seguintes situações (que podem ser graves):

Uma combinação de vários dos seguintes sintomas: febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), arrepios, tosse, falta de ar, batimento cardíaco rápido, confusão, sensação de mal-estar muito intensa. Isto pode indicar uma infeção grave (incluindo infeção por *Aspergillus*), sépsis (incluindo sépsis por *Pseudomonas*) ou pneumonia de aspiração — procure imediatamente assistência médica.

Nódoas negras ou hemorragias involgares, pele pálida, cansaço extremo, confusão, diminuição da micção ou inchaço das pernas/tornozelos podem ser indicativos de coágulos de sangue em pequenos vasos sanguíneos, a chamada «microangiopatia trombótica» — procure assistência médica urgente.

Uma combinação de dor de estômago/dor abdominal, inchaço, aumento súbito de peso, amarelecimento da pele ou dos olhos (icterícia) e urina escura é sugestiva de uma doença grave do fígado (doença do fígado veno-oclusiva) que pode ocorrer após a administração de medicamentos de condicionamento — contacte imediatamente um médico.

Hemorragia gastrointestinal superior: vômitos, sangue ou substâncias com a aparência de grãos de café; fezes negras, com aspeto de alcatrão, sensação de desmaio ou tonturas — procure imediatamente assistência médica.

Reações de hipersensibilidade (reações alérgicas) graves, que podem incluir choque: erupção na pele ou urticária, comichão, vermelhidão, inchaço dos lábios, face, língua ou garganta, pieira ou dificuldade em respirar, tonturas ou desmaios — procure imediatamente assistência médica urgente.

Reação à transfusão (durante ou após uma transfusão): febre ou arrepios, falta de ar, dor no peito/nas costas, urina escura — procure imediatamente assistência médica.

Outros efeitos indesejáveis (apresentados por ordem de frequência, começando pelos mais frequentes)

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

Estomatite (sensibilidade na boca ou aftas)

Frequentes (podem afetar 1 em cada 10 pessoas)

Gripe

Infeções do trato urinário

Neutropenia (níveis baixos de glóbulos brancos)

Anemia (níveis baixos de glóbulos vermelhos)

Dor abdominal

Diarreia hemorrágica (diarreia com sangue)

Vômitos

Urticária

Choque

Inchaço dos lábios

Úlcera aftosa (aftas)

Eritema (vermelhidão da pele)

Pirexia (febre)

Inflamação das mucosas (inflamação do revestimento interior da boca, do nariz/da garganta ou do intestino)

Aumento das enzimas hepáticas (aumento observado em análises de sangue)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Waskyra

A informação que se segue destina-se apenas a médicos.

Como este medicamento será administrado num hospital, o hospital é responsável pelo correto armazenamento do medicamento antes e durante a sua utilização, bem como pela sua eliminação adequada.

Mantenha este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e nos rótulos dos sacos de perfusão.

Não utilize este medicamento se o saco de perfusão estiver danificado ou com sinais de derrame.

Conserve a uma temperatura $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Não descongele o produto até que esteja pronto a ser utilizado. Uma vez descongelado, mantenha-o à temperatura ambiente ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) e utilize-o no prazo de 2 horas. Para os medicamentos formulados numa concentração de 2×10^6 células/ml, o tempo máximo à temperatura ambiente deve ser de 45 minutos. Não volte a congelar.

Mantenha o(s) saco(s) de perfusão na(s) cassette(s) de metal até à descongelação.

Não retire o selo do saco da embalagem antes de descongelar.

O medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de material de origem humana.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Waskyra

A substância ativa é o etuvetidigene autotemcel e consiste nas suas próprias células estaminais que contêm cópias funcionais do gene WAS.

Cada saco de perfusão de Waskyra específico do doente contém $2-10 \times 10^6$ células/ml de uma população enriquecida em células CD34^+ viáveis numa concentração dependente do lote.

Os outros componentes são dimetilsulfóxido (DMSO), cloreto de sódio e solução de albumina humana (ver secção 2, «*Waskyra contém sódio e DMSO*»).

Este medicamento contém células sanguíneas humanas geneticamente modificadas.

Qual o aspeto de Waskyra e conteúdo da embalagem

A dispersão para perfusão de Waskyra é uma dispersão de células transparente a ligeiramente turva, incolor a amarela ou rosa.

Waskyra é fornecido em saco(s) de perfusão de etileno-acetato de vinilo (EVA) de 50 ml contendo 10-20 ml de dispersão para perfusão. Cada saco de perfusão tem dois espigões disponíveis é embalado num saco de EVA colocado dentro de uma cassette de metal.

Waskyra é enviado da unidade de produção para as instalações de armazenamento do centro de tratamento num recipiente criogénico, que pode conter várias cassetes de metal destinadas a um único doente. Cada cassette de metal contém um saco de perfusão de Waskyra.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Roma
Itália

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. Existem também ligações para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

É importante que leia todo o conteúdo deste procedimento antes de administrar Waskyra.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Waskyra deve ser transportado dentro das instalações em contentores fechados, inquebráveis e à prova de derrames.

- Este medicamento contém células sanguíneas humanas geneticamente modificadas. Os profissionais de saúde que manuseiem Waskyra devem tomar as precauções adequadas (usar luvas, vestuário de proteção e óculos de proteção) para evitar a possível transmissão de doenças infecciosas.
- Waskyra deve permanecer sempre a $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, até que o conteúdo do saco seja descongelado para perfusão.
- O número total de sacos de perfusão a administrar deve também ser confirmado com a informação específica do doente na ficha informativa do lote (LIS)

Determinação da dose a administrar

- O volume de perfusão deve ser cuidadosamente ajustado em função da idade e do peso do doente. Quando a dose de Waskyra a ser perfundida constituir mais do que um saco, importa assegurar, antes da perfusão, que o volume de medicamento a ser perfundido é compatível com o limite recomendado de DMSO, ou seja, o volume total de DMSO administrado deve ser $< 1\%$ do volume de plasma estimado do doente. Por conseguinte, o volume máximo de Waskyra administrar deve ser $< 20\%$ do volume de plasma estimado do doente.

Preparação para a perfusão

- Um doente pode ter vários sacos de perfusão. Cada saco de perfusão é fornecido dentro de um saco de embalagem, por sua vez contido numa cassete de metal.
- O(s) saco(s) de perfusão embalado(s) deve(m) ser mantido(s) no interior da(s) cassete(s) de metal na fase de vapor de azoto líquido a $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ até estar pronto para descongelar e perfundir.
- Contabilize todos os sacos de perfusão e confirme que cada saco de perfusão está dentro do prazo de validade, utilizando a ficha informativa do lote que os acompanha.

Verificação antes de descongelar

- Não remova a cassete de metal do armazenamento criogénico nem descongele Waskyra enquanto o doente não estiver pronto para receber a perfusão. A hora de descongelação do(s) saco(s) de perfusão de Waskyra deve ser coordenada com a hora da perfusão. Confirme com antecedência a hora da perfusão e ajuste a hora de início da descongelação para que Waskyra esteja disponível para perfusão quando o doente que a vai receber estiver pronto.

- Abra a cassete de metal e inspecione o saco de embalagem e o saco de perfusão para verificar se houve alguma violação da integridade das mesmas antes da descongelação. Se algum saco de perfusão estiver comprometido, siga as orientações locais sobre manuseamento de material de origem humana e contacte imediatamente o titular da autorização de introdução no mercado.
- Antes de descongelar Waskyra, tem de confirmar que a identidade do doente corresponde ao identificador único do doente que consta no rótulo das embalagens. Waskyra destina-se exclusivamente a utilização autóloga. Não descongelar nem perfundir Waskyra se as informações que constam do rótulo específico do doente no saco de perfusão não corresponderem ao doente a que se destina.

Descongelação

Depois de retirar cuidadosamente a embalagem da cassete de metal, descongele o saco de perfusão na embalagem selada, a 37 °C num dispositivo de descongelação controlado, até que não seja visível gelo no saco de perfusão.

- Quando a descongelação estiver concluída, o saco deve ser imediatamente removido do dispositivo de descongelação. Para manter a viabilidade do medicamento, recomenda-se que Waskyra seja administrado imediatamente, assim que terminar a descongelação.
- O saco de embalagem deve ser cuidadosamente aberto para remover o saco de perfusão, que deve ser mantido à temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) até à perfusão.
- Massaje suavemente o saco de perfusão para ressuspender as células. O conteúdo do saco de perfusão deve ser inspecionado para verificar se restam quaisquer agregados celulares visíveis. Quaisquer pequenos aglomerados de material celular devem dispersar-se ao misturar manualmente o conteúdo do saco, de forma suave. Não agite o saco.
- O saco de perfusão não deve ser lavado, centrifugado, utilizado para colheita de amostras e/ou ressuspenso num novo meio antes da administração.
- Waskyra não deve ser irradiado, uma vez que a irradiação pode conduzir à inativação do produto.
- Se for fornecido mais de um saco de perfusão para a dose de tratamento do doente, o saco seguinte só deve ser descongelado depois de o conteúdo do saco anterior ter sido completamente perfundido.

Administração

- Waskyra deve ser administrado como perfusão intravenosa através de um cateter venoso central, de acordo com os procedimentos padrão para os produtos de terapia celular do centro de tratamento qualificado.
- O conjunto de administração recomendado consiste num conjunto de transfusão de sangue equipado com um filtro de 200 µm.
- Cada saco deve ser perfundido por ação da gravidade nas 2 horas posteriores à descongelação, incluindo qualquer interrupção durante a perfusão, para manter a viabilidade máxima do produto.
- A taxa máxima de perfusão é de 5 ml/kg/h, e o conteúdo de cada saco deve ser perfundido em cerca de 30 minutos.
- Quando for necessário mais do que um saco de Waskyra, deve ser descongelado apenas um saco de cada vez.

- Os doentes que não foram anteriormente expostos ao DMSO devem ser cuidadosamente observados. Devem ser verificados os sinais vitais (tensão arterial, frequência cardíaca e saturação de oxigénio) e a ocorrência de qualquer sintoma até 3 horas após a perfusão.
- No final da perfusão, enxague com a solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %) todo o Waskyra que restar no saco de perfusão e nos tubos associados para assegurar que o doente recebeu o maior número possível de células. O volume de perfusão deve ser cuidadosamente ajustado em função da idade e do peso do doente.

Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

Os medicamentos não utilizados e todo o material que esteve em contacto com Waskyra (resíduos sólidos e líquidos) devem ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos, de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de material de origem humana.

Exposição accidental

- Em caso de exposição accidental, devem seguir-se as orientações locais sobre manuseamento de material de origem humana. As superfícies e os materiais de trabalho que possivelmente tenham estado em contacto com Waskyra devem ser descontaminados com um desinfetante apropriado.