

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Waskyra 2-10 × 10⁶ celule/ml dispersie perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Waskyra (etuvetidigen autotemcel) este o populație celulară, bogată în celule CD34+ autologe, modificate genetic, care conține celule stem hematopoietice și celule progenitoare (CSHP) transduse *ex vivo* cu un vector lentiviral care codifică gena umană a sindromului Wiskott-Aldrich (WAS).

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare pungă de perfuzie cu Waskyra specifică pacientului conține etuvetidigen autotemcel la o concentrație dependentă de lot dintr-o populație celulară bogată în celule CD34+ autologe modificate genetic.

Medicamentul este ambalat într-una sau mai multe pungi de perfuzie care conțin, cumulativ, o dispersie perfuzabilă de 2-10 × 10⁶ celule/ml de populație de celule CD34⁺ viabile, suspendată într-o soluție crioconservantă.

Fiecare pungă de perfuzie specifică pacientului conține între 10 și 20 ml de dispersie perfuzabilă.

Informațiile cantitative referitoare la medicament, inclusiv concentrația celulară dependentă de lot și numărul de pungi de perfuzie care urmează să fie administrate, sunt prezentate în fișa de informații a lotului (FIL) care însoțește medicamentul pentru tratament.

Excipienți cu efect cunoscut

Medicamentul conține 3,5 mg sodiu/ml și 55 mg dimetilsulfoxid (DMSO)/ml (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie perfuzabilă.

Dispersie limpede până la ușor tulbure, de la incoloră până la culoare galbenă sau roz.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Waskyra este indicat pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 6 luni și peste, cu sindrom Wiskott-Aldrich (WAS) care au o mutație a genei WAS pentru care transplantul de celule stem hematopoietice (CSH) este adecvat și nu este disponibil un donator de celule stem hematopoietice (CSH) înrudit compatibil în ceea ce privește antigenul leucocitelor umane (HLA).

4.2 Doze și mod de administrare

Waskyra trebuie administrat într-un centru de tratament calificat, de către un medic cu experiență în transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) și instruit pentru administrarea și abordarea terapeutică a pacienților cărora li se administrează acest medicament.

Înainte de inițierea mobilizării, a aferezei și a condiționării cu intensitate redusă, trebuie să se confirme că transplantul de celule stem hematopoietice (CSH) este adecvat pentru pacient.

Medicii vor consulta RCP-urile medicamentelor utilizate pentru pretratament, mobilizarea și condiționarea sângelui periferic, pentru a asigura îndrumarea corespunzătoare a pacientului.

Doze

Waskyra este destinat exclusiv utilizării autologe și trebuie administrat o singură dată (vezi pct. 4.4).

Tratamentul constă într-o singură doză perfuzabilă care conține o dispersie de celule CD34⁺ viabile într-una sau în mai multe pungi de perfuzie.

Doza de Waskyra care va fi administrată este determinată pe baza greutății corporale a pacientului la momentul perfuziei.

Doza minimă recomandată este de 7×10^6 celule CD34⁺/kg de greutate corporală.

Volumul maxim de Waskyra care va fi administrat trebuie să rămână < 20 % din volumul estimat de plasmă al pacientului (vezi pct. 4.4 și pct. 6.6).

Pentru informații suplimentare referitoare la doză, vezi fișa de informații a lotului (FIL) care însoțește medicamentul.

Pretratament și condiționare

Înainte de începerea tratamentului cu rituximab și a condiționării, medicul curant trebuie să confirme că administrarea terapiei genice cu CSHP autologe este adecvată clinic pentru pacient (vezi pct. 4.4).

Condiționarea nu trebuie să înceapă înainte de primirea setului complet de pungă/pungi de perfuzie care constituie doza de Waskyra și de depozitarea acestuia la locul de administrare și de confirmarea disponibilității probei de rezervă.

Mobilizarea și afereza sângelui periferic

Celulele CD34⁺ autologe sunt izolate din sângele periferic mobilizat. Acest lucru se realizează prin procedura (procedurile) de afereză în urma mobilizării sângelui periferic.

Pentru a obține celule CD34⁺ pentru fabricarea medicamentelor și pentru celule autologe de rezervă, pacienții trebuie să fie supuși mobilizării celulelor stem hematopoietice și celulelor progenitoare (CSHP) cu factor de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) și plerixafor, urmată de leucoafereză.

Pentru fabricarea medicamentului se recomandă un obiectiv total de recoltare CSHP de 40×10^6 celule CD34⁺/kg. În plus, trebuie recoltate cel puțin 3×10^6 celule CD34⁺/kg ca celule autologe de rezervă. Celulele de rezervă pot fi recoltate fie prin afereza sângelui periferic mobilizat, fie prin recoltarea de măduvă osoasă.

Pretratamentul cu Rituximab și schema de condiționare cu intensitate redusă

Medicamentele pentru condiționare recomandate sunt busulfan și fludarabină.

	Zile înainte de perfuzie	Schema de dozare	Doză
Rituximab	Ziua-22 (+/- 1 zi)	Perfuzia cu o doză unică de rituximab i.v., un anticorp monoclonal anti-CD20, este recomandată în ziua -22 (+/- 1 zi) înainte de perfuzia cu Waskyra, cu scopul de a epuiza celulele B înainte de tratament. Viteza administrării în perfuzie este în conformitate cu Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) Pentru a reduce apariția reacțiilor adverse potențiale, perfuzia cu rituximab trebuie precedată de o premedicație adecvată cu medicamentul antihistaminic i.v., paracetamol și steroizi, conform procedurilor standard. Acestea trebuie repetate după 6 ore.	375 mg/m ²
Busulfan	Între ziua -4 și ziua -2	Pacienților li se vor administra doze de busulfan i.v. în funcție de greutatea corporală. Este planificat ca pacienții să primească în total 8 doze, administrate o dată la 6 ore din ziua -4 până în ziua -2. Dacă valoarea țintă a ASC de 48 000 ng/ml*h ($\pm$ 10 %) nu este atinsă după 8 doze, se pot administra doze suplimentare. Administrarea va fi oprită dacă ASC țintă a fost atinsă înainte de a opta doză. Doza se va ajusta în funcție de nivelurile farmacocinetice ale busulfanului, pentru a atinge ASC țintă cumulativă de 48 000 ng/ml*h ($\pm$ 10 %). Perfuzia cu celule de Waskyra va fi programată pentru a permite o perioadă de eliminare de cel puțin 24 de ore de la ultima doză de busulfan.	Doza inițială de busulfan se bazează pe greutatea pacientului conform schemei următoare: • 1 mg/kg/doză (< 9 kg); • 1,2 mg/kg/doză (9-16 kg); • 1,1 mg/kg/doză (>16-23 kg); • 0,95 mg/kg/doză (>23-34 kg); • 0,8 mg/kg/doză (>34 kg). Dozele ulterioare de busulfan trebuie estimate pe baza prelevării de probe de farmacocinetică (PK) și ajustate în consecință. Analiza farmacocinetică a busulfanului trebuie efectuată prin prelevare de probe de sânge în serie înainte și după administrarea perfuziei cu cel puțin două doze separate, de obicei prima și a cincea doză. Trebuie acordată o atenție deosebită dozei de busulfan pentru a atinge ASC țintă cumulativă de 48 000 ng/ml*h ($\pm$ 10 %).

			Trebuie efectuată o ajustare a dozei dacă valoarea totală estimată a ASC arată o abatere de peste 10 % față de valoarea-țintă (valoarea totală estimată a ASC este < 43 200 ng/ml*h sau > 52 800 ng/ml*h). Numărul de doze de busulfan poate fi redus dacă valoarea cumulativă a ASC preconizată este prea mare.
Fludarabină	Ziua -4 și ziua -3	Fludarabina se administrează intravenos, o dată pe zi, în zilele -4 și -3. Viteza administrării în perfuzie trebuie să fie în conformitate cu Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru fludarabină.	30 mg/m ² /zi

C = aria de sub curbă; i.v. = intravenos; PK = farmacocinetică; m²= metru pătrat

Prevenirea și gestionarea infecțiilor în timpul pretratamentului

Utilizarea profilactică și empirică a medicamentelor antiinfecțioase (bacteriene, fungice, virale) trebuie luată în considerare pentru prevenția și gestionarea infecțiilor, în special în timpul perioadei neutropenice ulterioare condiționării (vezi pct. 4.4). În timpul spitalizării trebuie aplicate măsurile de control al infecțiilor și procedurile de izolare, conform standardelor locale.

Premedicație

Se recomandă administrarea de medicamente antialergice, cum ar fi clorfeniramina intravenoasă, cu 15-30 de minute înainte de perfuzia cu Waskyra, pentru a reduce posibilitatea unei reacții alergice la perfuzie.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Waskyra nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 de ani.

Pacienți seropozitivi pentru virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) sau virusul hepatitei C (VHC)

Waskyra nu a fost studiat la pacienți cu infecție cu HIV-1, HIV-2, VHB activ sau VHC activ. Pacienții trebuie testați pentru depistarea HIV-1, HIV-2, VHB și VHC și a oricăror altor agenți infecțioși în conformitate cu recomandările locale înainte de recoltarea celulelor pentru fabricație.

Pacienți cu afecțiuni hematologice grave

Waskyra nu a fost studiat la pacienți care prezentau semne de mielodisplazie, modificări citogenetice caracteristice sindromului mielodisplazic și leucemiei mieloide acute sau altor tulburări hematologice grave. Tratamentul cu Waskyra nu este recomandat la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Waskyra la pacienții cu vârsta sub 6 luni nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Waskyra este numai pentru administrare intravenoasă.

Înainte de perfuzia cu Waskyra, trebuie să se confirme că identitatea pacientului corespunde cu informațiile esențiale unice despre pacient de pe etichetele pungii (pungilor) pentru perfuzie cu Waskyra și din documentele însoțitoare. Când este nevoie de mai mult de o pungă de Waskyra, pungile de medicament trebuie perfuzate pe rând. Numărul total de pungi de perfuzie care urmează a fi administrate trebuie, de asemenea, confirmat cu informațiile specifice pacientului din fișa de informații a lotului (FIL) (vezi pct. 4.4).

Perfuzia cu Waskyra va fi programată pentru a permite o perioadă de eliminare de cel puțin 24 de ore de la ultima doză de busulfan.

Decongelarea și perfuzarea Waskyra trebuie coordonate. Ora de începere a perfuziei trebuie confirmată în prealabil și ajustată în funcție de decongelare, astfel încât Waskyra să fie disponibil pentru perfuzie atunci când pacientul este pregătit. Pentru a menține viabilitatea medicamentului, se recomandă ca Waskyra să fie administrat imediat după decongelare. Administrarea trebuie încheiată într-un interval de 2 ore de la momentul decongelării.

Administrare

Administrați medicamentul sub formă de perfuzie intravenoasă printr-un cateter venos central. Când se furnizează mai mult de o pungă de Waskyra, pungile de medicament trebuie decongelate pe rând. Fiecare pungă trebuie perfuzată la o viteză de perfuzare care să nu depășească 5 ml/kg/oră, într-un interval de aproximativ 30 de minute. Setul de administrare recomandat este alcătuit dintr-un set de transfuzie sanguină echipat cu un filtru de 200 µm.

Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape înainte, în timpul și după perfuzie. Parametrii vitali (tensiune arterială, frecvență cardiacă și saturație în oxigen) și apariția oricărui simptom trebuie monitorizate o dată la zece minute în timpul perfuziei și o dată pe oră, timp de 3 ore, după perfuzie (vezi pct. 4.4).

Pacienții trebuie monitorizați frecvent prin efectuarea hemogramei timp de cel puțin 6 săptămâni după perfuzie sau până la remiterea hematopoeziei și infecțiile trebuie gestionate conform orientărilor standard și opiniei medicale (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiuni detaliate privind prepararea, administrarea, măsurile care trebuie luate în caz de expunere accidentală și eliminarea Waskyra, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tratament anterior cu terapie genică cu celule stem hematopoietice sau cu transplant alogen de CSH cu dovezi ale existenței unor celule reziduale de origine donatoare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Trebuie aplicate cerințele privind trasabilitatea medicamentelor pentru terapii avansate cu celule. Pentru a asigura trasabilitatea, denumirea medicamentului, numărul de serie și numele pacientului tratat trebuie păstrate timp de 30 de ani după data de expirare a medicamentului.

Utilizare autologă

Waskyra este destinat exclusiv utilizării autologe și nu poate fi administrat, în niciun caz, altor pacienți. Waskyra nu se administrează dacă informațiile de pe etichetele medicamentului și din fișa de informații a lotului (LIS) nu corespund identității pacientului.

Reacții adverse asociate vârstei

Este recomandat să se administreze terapia genică la o vârstă mai mică. Riscul de autoimunitate înainte de GT (*gene therapy*), precum și riscul de inversare incompletă a autoimunității clinice după terapia genică au părut a fi superioare la grupa de vârstă peste 5 ani. De asemenea, poate fi necesar ca pacienții mai în vârstă să fie evaluați cu atenție pentru a depista afecțiuni care pot implica un risc mai mare de reacții adverse la condiționare.

Medicamentele pentru mobilizare, rituximabul și medicamentele pentru condiționare

Atenționările și precauțiile privind medicamentele pentru mobilizare, rituximabul și medicamentele pentru condiționare trebuie luate în considerare înainte de planificarea recoltării celulelor în vederea producției.

Complicații legate de cateterul venos central (CVC)

În studiile clinice au fost raportate infecții și sângerări legate de utilizarea CVC (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea posibilelor infecții și a complicațiilor asociate cateterului.

Hipersensibilitate și reacții asociate perfuziei

Se știe că dimetilsulfoxidul (DMSO), unul dintre excipienții din Waskyra, poate provoca reacții grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul și după administrarea perfuziei. Parametrii vitali (tensiune arterială, frecvență cardiacă și saturație în oxigen) și apariția oricărui simptom trebuie monitorizate înainte de a începe perfuzia, aproximativ o dată la zece minute în timpul perfuziei și o dată pe oră, timp de 3 ore, după perfuzie.

Înainte de perfuzie trebuie să se asigure că volumul total de DMSO administrat trebuie să rămână < 1 % din volumul estimat de plasmă al pacientului. De aceea, volumul maxim de Waskyra care se administrează trebuie să rămână < 20 % din volumul estimat de plasmă al pacientului (vezi pct. 6.6).

Citopenie prelungită și eșecul grefării

Pacienții pot prezenta citopenii severe, inclusiv neutropenie severă, definită ca numărul absolut de neutrofile (NAN) < 500/μl, timp de câteva săptămâni de la condiționarea cu intensitate redusă și perfuzia cu Waskyra. Pacienții trebuie monitorizați frecvent prin efectuarea hemogramei timp de cel puțin 6 săptămâni după perfuzie sau până la remiterea hematopoiezei, iar infecțiile trebuie gestionate conform orientărilor standard și opiniei medicale. Transfuzia de susținere cu concentrat eritrocitar și trombocite iradiate trebuie efectuată conform opiniei medicale și practicii instituționale.

Eșecul grefării reprezintă un risc potențial important, definit ca neatingerea unui număr absolut de neutrofile (ANC) > 500 de celule/μl asociat cu lipsa dovezilor de refacere a măduvei osoase (adică măduvă osoasă hipocelulară) până în ziua 60 de la perfuzia cu Waskyra. În cazul neutropeniei persistente, ar trebui să se înceapă administrarea unui G-CSF pentru a stimula refacerea măduvei osoase sau mai devreme, pe baza opiniei medicale. Dacă grefarea și neutropenia persistă în pofida utilizării factorului de stimulare a coloniilor de granulocite, se recomandă administrarea celulelor stem autologe de rezervă netransduse.

Transmiterea unui agent infecțios

Deși Waskyra este testat pentru sterilitate și micoplasmă, există un risc de transmitere a agenților infecțioși. Profesioniștii din domeniul sănătății care administrează Waskyra trebuie, prin urmare, să monitorizeze pacienții pentru a observa semne și simptome de infecție după tratament și să administreze tratamentul corespunzător, dacă este necesar.

Testare serologică

Toți pacienții trebuie testați pentru depistarea HIV-1/2, HTLV-1/2, VHB, VHC și micoplasmei înainte de mobilizare pentru a asigura acceptabilitatea materialului de start celular pentru fabricarea Waskyra.

Interferența cu testarea pentru HIV

Din cauza intervalelor limitate și scurte ale informațiilor genetice identice dintre vectorul lentiviral utilizat pentru a obține Waskyra și HIV, unele teste pentru acidul nucleic al HIV (NAT) pot da un rezultat fals pozitiv.

Pacienții cărora li s-a administrat Waskyra pot avea așadar un răspuns pozitiv la testele de reacție de polimerizare în lanț (PCR) pentru HIV, din cauza inserției provirusului cu vector lentiviral, ceea ce determină un rezultat fals pozitiv pentru HIV. Prin urmare, pacienții cărora li s-a administrat Waskyra nu trebuie testați pentru infecția cu HIV utilizând un test PCR.

Utilizarea de antiretrovirale

Pacienții nu trebuie să ia medicamente antiretrovirale începând cu cel puțin o lună înainte de mobilizare până la cel puțin 7 zile după perfuzia cu Waskyra (vezi pct. 4.5). Dacă un pacient necesită tratamentul cu antiretrovirale după expunerea la HIV/HTLV, inițierea tratamentului cu Waskyra trebuie întârziată până la efectuarea unui test western blot și de viremie pentru HIV/HTLV, la 6 luni de la expunere.

Risc de oncogeneză inserțională

Există un risc teoretic de leucemie sau limfom în urma tratamentului cu Waskyra. Dacă se suspectează sau se confirmă prezența unei afecțiuni maligne, trebuie contactat deținătorul autorizației de punere pe piață pentru a obține instrucțiuni detaliate privind prelevarea de probe pentru analiza locului de integrare (*integration-site analysis* – ISA) a vectorului și testarea proliferării clonale (vezi lista de verificare pentru investigarea afecțiunilor maligne și datele de contact ale deținătorului autorizației de punere pe piață în instrumentele educative/de consiliere în materie de siguranță).

Donare de sânge, organe, țesut și celule

Pacienții tratați cu Waskyra nu pot niciodată să doneze plasmă, sânge, organe, țesuturi și celule pentru transplant. Aceste informații sunt furnizate prin cardul de atenționare pentru pacient, care trebuie înmănat pacientului după tratament.

După administrarea Waskyra

După perfuzie, trebuie urmate procedurile standard pentru abordarea terapeutică a pacientului în urma transplantului cu CSHP.

Încărcătura virală pentru citomegalovirus (CMV), virusul Epstein-Barr (VEB), virusul herpes simplex-6 (VHS6) și adenovirus va fi determinată săptămânal pe baza reacției de polimerizare în lanț (PCR) în sângele periferic până în ziua +90. Dacă testul este negativ în mod repetat, intervalul de testare poate fi prelungit după ziua +90. Dacă subiectul este pozitiv pentru CMV, se va administra terapie preventivă cu ganciclovir, valganciclovir sau foscarnet, în conformitate cu standardele locale.

Se va administra terapie preventivă cu rituximab dacă subiectul este pozitiv pentru VEB înainte sau după terapia genică în cazul creșterii repetate a încărcăturii virale a VEB, conform standardelor locale.

Nivelul seric al imunoglobulinei G trebuie menținut peste 5 g/l pentru a preveni infecțiile potențiale asociate cu hipogamaglobulinemie severă, rezultată din deficitul imunitar asociat bolii, administrarea rituximabului și condiționare.

Toate produsele sanguine necesare după perfuzia cu Waskyra trebuie iradiate.

Monitorizare pe termen lung

Pacienții cărora li se administrează Waskyra trebuie înscrși într-un studiu post-autorizare și urmăriți în mod activ timp de până la 15 ani după perfuzie. Medicii curanți trebuie să programeze evaluări clinice anuale (inclusiv hematologie, biochimie și supraveghere a malignității) în conformitate cu studiul de siguranță post-autorizare agreat.

Instrumente educative/de consiliere în materie de siguranță

Instrumentele educative/de consiliere în materie de siguranță vor fi puse la dispoziția profesioniștilor din domeniul sănătății implicați în tratamentul cu Waskyra al unui pacient cu WAS, pacienților și/sau părinților/îngrijitorilor acestora, cu scopul de a ajuta profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții, părinții/îngrijitorii să ia decizii în cunoștință de cauză pe baza beneficiilor și riscurilor cunoscute ale Waskyra și de a minimiza riscurile pentru pacienți.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține 3,5 mg de sodiu per ml.

La adulți, aceasta poate varia între 35–560 mg de sodiu pe doză, în funcție de volumul medicamentului. Această cantitate echivalează cu 2 până la 28 % din aportul zilnic maxim de 2 g de sodiu recomandat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) la adulți.

Conținutul teoretic de sodiu în medicament la o populație pediatrică poate varia între 2,3 și 56 % din doza zilnică maximă recomandată de OMS pentru copii, însă acest procent poate varia în funcție de greutate, de vârstă și de volumul medicamentului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Trebuie să se ia în considerare interacțiunea medicament-medicament dintre medicamentele pentru mobilizare și condiționare mieloablative

Pacienții nu trebuie să ia medicamente antiretrovirale începând cu cel puțin o lună înainte de mobilizare și până la cel puțin 7 zile după perfuzia cu Waskyra (vezi pct. 4.4).

Vaccinuri vii

Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virus viu în timpul tratamentului cu Waskyra nu a fost studiată. Nu se recomandă imunizarea cu vaccinuri cu virus viu timp de 6 săptămâni înainte de administrarea medicamentului pentru condiționare în vederea pregătirii pentru tratamentul cu Waskyra, nici după tratament până la finalizarea refacerii sistemului imunitar în urma tratamentului cu Waskyra.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date clinice privind utilizarea Waskyra la femeile gravide. Nu s-au efectuat studii privind toxicitatea etuvetidigenului autotemcel asupra funcției de reproducere și dezvoltării la animale.

Înainte de începerea fiecărui ciclu de mobilizare este necesar un test de sarcină seric cu rezultat negativ care se va reconfirma înainte de condiționarea mieloablativă.

Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații care pot concepe copii trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă de la începutul mobilizării, timp de cel puțin 6 luni după administrarea condiționării mieloablative. A se consulta, de asemenea, Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentele pentru mobilizare, pretratament și condiționare mieloablativă.

Alăptarea

Nu se știe dacă Waskyra se excretă în laptele uman sau dacă se transferă la copilul alăptat. Nu există date disponibile.

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul condiționării și administrării Waskyra din cauza riscurilor potențiale asociate condiționării.

Decizia de a alăpta după tratamentul cu Waskyra trebuie analizată cu medicul curant, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil în comparație cu eventualele evenimente adverse cauzate de Waskyra sau de afecțiunea subiacentă.

Fertilitatea

Nu există date despre efectul Waskyra asupra fertilității la om. Efectele asupra fertilității masculine și feminine nu au fost evaluate în studiile la animale. Sunt disponibile date privind riscul de infertilitate asociat cu condiționarea mieloablativă. Prin urmare, se recomandă să se ia în considerare opțiuni de conservare a fertilității, cum ar fi crioconservarea materialului seminal sau a ovulelor înainte de tratament, dacă este posibil.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Waskyra nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie luat în considerare efectul medicamentelor de mobilizare și al medicamentelor de condiționare asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Tratamentul cu Waskyra este precedat de intervenții medicale, și anume recoltarea de celule stem hematopoietice prin mobilizarea sângelui periferic cu G-CSF cu plerixafor, urmată de afereză, pretratamentul cu rituximab (anticorp monoclonal anti-CD20) și condiționarea cu intensitate redusă, care prezintă propriile riscuri. Atunci când se evaluează siguranța unui tratament cu Waskyra, trebuie luate în considerare profilul de siguranță și informațiile despre produs ale medicamentelor utilizate pentru mobilizarea sângelui periferic și condiționarea pretratament și cu intensitate redusă, suplimentar față de riscurile asociate terapiei genice.

Reacțiile adverse au fost atribuite schemei de condiționare pretratament (inclusiv schema de mobilizare/leucafereză) și condițiilor de la locul de administrare (infecție asociată dispozitivului, hemoragie la locul de introducere a cateterului raportată foarte frecvent).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Siguranța Waskyra a fost evaluată la 28 de pacienți cu WAS. Durata mediană a monitorizării a fost de 5,67 ani (interval: 0,37-13,26 ani).

Luând în considerare populația redusă ca număr de pacienți, reacțiile adverse din tabelul de mai jos nu oferă o perspectivă completă asupra naturii și frecvenței acestor evenimente.

Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$) și frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$).

Tabelul 1 Reacții adverse atribuite mobilizării/aferezei și pretratamentului (G-CSF ± plerixafor, rituximab)

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Infecții și infestări		Infecția cu Aspergillus Gripă Infecții ale tractului urinar Septicemie cauzată de infecția cu Pseudomonas Pneumonie de aspirație
Tulburări hematologice și limfice		Anemie
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate la medicament
Tulburări gastrointestinale	Stomatită	Durere abdominală Diaree hemoragică Hemoragie digestivă superioară Umflarea buzelor
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Eritem
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Pirexie

Tabelul 2 Reacții adverse atribuite regimului de condiționare cu intensitate redusă (busulfan și fludarabină)

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări hematologice și limfice		Neutropenie Microangiopatie trombotică
Tulburări vasculare		Șoc
Tulburări gastrointestinale	Stomatită	Vărsături Ulcer aftos
Tulburări hepatobiliare		Boală hepatică veno-ocluzivă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Urticarie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Inflație la nivelul mucoasei
Investigații diagnostice		Creșterea enzimelor hepatice
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Reacție la transfuzie

Reacțiile de la locul de administrare raportate foarte frecvent au fost: infecții asociate dispozitivului și hemoragie la locul de introducere a cateterului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu sunt disponibile date din studii clinice cu privire la supradozajul cu Waskyra.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: încă nealocată, codul ATC: încă nealocat

Mecanism de acțiune

Etuvetidigenul autotemcel este o terapie genică pe bază de celule CD34⁺ autologe modificate, care conține celule stem hematopoietice și celule progenitoare *ex vivo*. Celulele stem hematopoietice și celulele progenitoare (CSHP) CD34⁺ autologe sunt îmbogățite din sânge periferic mobilizat de la pacienți și transduse cu un vector lentiviral (VLV), care introduce una sau mai multe copii ale acidului dezoxiribonucleic complementar (ADNc) din sindromul Wiskott-Aldrich uman (WAS) în genomul celulelor, ceea ce produce celulele modificate genetic capabile să exprime proteina WAS funcțională. După administrare, celulele modificate genetic grefează și repopulează compartimentul hematopoietic. Aceste celule modificate genetic care conțin proteina WAS (*WAS protein* – WASP) corectată diferențiază și produc descendenți limfoizi și mieloizi activi din punct de vedere biologic, ai căror descendenți exprimă proteina WAS.

Eficacitatea clinică

Eficacitatea Waskyra a fost evaluată într-un program de dezvoltare clinică care include date de la un total de 27 de subiecți tratați într-un studiu clinic intervențional cu o formulă proaspătă (n = 8), un studiu clinic cu o formulă crioconservată (n = 10) și pacienți tratați cu formula proaspătă în cadrul unui program de uz compasional (*compassionate use program* – CUP) și în regim de scutire pentru spitale (*Hospital Exemptions* – HE), denumite în mod colectiv „Program de acces extins” (*Expanded Access Program* – EAP) (HE, n = 3; și CUP, n = 6).

Studiul OTL-103-4

Principala dovadă a eficacității provine din acest studiu clinic, în care 10 pacienți au fost tratați cu etuvetidigen autotemcel. Toți cei 10 participanți au încheiat cel puțin 2 ani de monitorizare, iar opt participanți au încheiat 3 ani de monitorizare. Șase participanți au fost prezenți la vizită după încheierea perioadei de monitorizare de 5 ani.

Pacienții au fost eligibili dacă au avut un diagnostic de WAS definit de mutația genetică și cel puțin unul dintre următoarele criterii: a) mutație WAS severă, b) expresie absentă a proteinei asociată sindromului Wiskott-Aldrich (WASP), c) scor clinic sever (scor clinic Zhu ≥ 3) și niciun donator asociat cu antigenul leucocitar uman identic disponibil pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH).

Mutația genică WAS a fost clasificată drept severă la toți participanții, cu excepția unuia, pentru care severitatea mutației nu era cunoscută. Toți participanții au avut antecedente de hemoragii, infecții recurente și afecțiuni dermatologice.

Din studii au fost excluși pacienții care au avut disfuncție de organ țintă, infecție activă severă care nu a reacționat la tratament sau alte boli sau afecțiuni clinice severe, neoplazie malignă (cu excepția cancerului de piele localizat) sau antecedente documentate de sindrom ereditar de cancer; mielodisplazie, modificări citogenetice caracteristice sindromului mielodisplazic și leucemiei mieloid acute sau alte tulburări hematologice grave.

Pacienții care au primit un TCSH alogen anterior, cu dovezi de celule reziduale de origine donatoare sau de GT anterior, precum și pacienții cu infecție documentată cu virusul imunodeficienței umane (HIV) (ARN HIV pozitiv și/sau anticorpi anti-p24) au fost excluși din studii.

Rezultate

Criteriul de evaluare principal

Criteriile de evaluare principale au fost rata anualizată a infecțiilor severe între 6 și 18 luni după GT, comparativ cu 1 an înainte de GT, și rata anualizată a episoadelor de sângerare moderată și severă până la 1 an după GT, comparativ cu 1 an înainte de GT. Rata evenimentelor a fost estimată ca numărul de evenimente pe parcursul anilor-persoană de observație.

Infecții severe: Rata anualizată a infecțiilor severe a scăzut de la 2,40 per ani-persoană de observație (PYO) în cele 12 luni anterioare perfuziei cu Waskyra la 0,20 per PYO în cele 6-18 luni ulterioare perfuziei cu Waskyra. Toate infecțiile severe au fost de gradul 3 în conformitate cu criteriile terminologice comune privind evenimentele adverse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* – CTCAE).

Episoade hemoragice moderate și severe: Rata anualizată combinată a evenimentelor hemoragice moderate și severe a scăzut de la 0,90 evenimente per PYO în cele 12 luni anterioare perfuziei cu Waskyra la 0,30 evenimente per PYO în primele 12 luni după perfuzia cu Waskyra. Un eveniment hemoragic sever (diaree hemoragică) a fost raportat în perioada > 3 ani la un pacient.

Criterii principale și secundare de evaluare a eficacității:

Supraviețuirea generală: Toți cei 10 participanți erau în viață, cu o durată mediană de monitorizare de 5,02 ani (interval 2,32-5,43 ani).

Rata anualizată a infecțiilor severe și a episoadelor hemoragice moderate și severe la 2 și 3 ani după tratament

Rata anualizată a infecțiilor severe a scăzut de la 2,40 per ani-persoană de observație (PYO) în cele 12 luni anterioare perfuziei la 0,10 per PYO în cei 1-2 ani ulteriori perfuziei și la 0 în cei 2-3 ani ulteriori perfuziei cu Waskyra.

Rata anualizată combinată a evenimentelor hemoragice moderate și severe a scăzut de la 0,90 evenimente per PYO în cele 12 luni anterioare perfuziei la 0,20 evenimente per PYO în cei 1-2 ani ulteriori perfuziei cu Waskyra și la 0 evenimente per PYO în cei 2-3 ani ulteriori perfuziei cu Waskyra.

Analiza integrată a tuturor pacienților tratați

A fost efectuată o analiză integrată a datelor din cele două studii clinice (TIGET-WAS și OTL-103-4) și de la pacienții tratați în EAP pentru a evalua eficacitatea clinică generală a Waskyra. Populația pentru această analiză include toți cei 27 de participanți care au fost înscrși și tratați cu Waskyra.

Caracteristicile pacienților

La populația totală pentru analiza integrată, vârsta subiecților la momentul GT a variat între 1 an și 35,1 ani. Optsprezece participanți aveau vârsta < 5 ani, iar nouă aveau vârsta ≥ 5 ani, din care doi

adulți, ambii fiind înscriși în EAP. În funcție de studiu, intervalul de vârstă a fost de 1,1-12,4 ani în studiul Tiget-WAS, de 1-9 ani în OTL-103-4 și de 1,4-35,1 ani în EAP.

Mutația genică WAS a fost clasificată ca fiind severă la 22 de participanți și de gravitate necunoscută la ceilalți cinci participanți. Douăzeci și șase de participanți aveau caracteristici clinice severe ale WAS, cu un scor Zhu $\geq 3,0$ la momentul de referință, iar un participant cu caracteristici clinice mai ușoare (scorul Zhu de 2,0) a fost identificat ca având o mutație WAS severă.

Administrarea Waskyra

Dozele administrate au variat între 7,0 și 31,0 celule CD34+ 10^6 /kg. Doza mediană din studiul TIGET-WAS a fost mai mică decât în studiul OTL-103-4 și în studiul EAP. La 5 participanți din TIGET-WAS, sursa celulară pentru medicamentul GT a fost obținută din recoltarea măduvei osoase. Sângele periferic mobilizat, din care se obține un număr mai mare de celule, a fost sursa de celule CD34+ la restul pacienților din studiul TIGET-WAS și din studiul OTL-103-4 și EAP.

Rezultate

Criterii de evaluare principale

Criteriile de evaluare principale pentru analiza integrată au fost supraviețuirea generală și rata infecțiilor severe, precum și rata evenimentelor hemoragice moderate și severe.

Supraviețuirea generală: În general, durata de urmărire la toți cei 26 de participanți care au supraviețuit variază între 2,31 și 13,26 ani. În urma tratamentului cu Waskyra a fost observată o rată de supraviețuire generală de 96 % (Î 95 %: 82-99 %). Un participant adult tratat în EAP a murit ca urmare a unui eveniment advers grav letal fără legătură cu Waskyra.

Infecții severe: Rata anualizată a infecțiilor severe a scăzut de la 2,00 evenimente per ani-persoană de observație (PYO) în cele 12 luni anterioare perfuziei cu Waskyra la 0,12 în cei 2-3 ani ulteriori perfuziei cu Waskyra.

Evenimente hemoragice moderate și severe: Rata anualizată combinată a evenimentelor hemoragice moderate și severe a scăzut de la 2,00 evenimente per ani-persoană de observație (PYO) în cele 12 luni anterioare GT la 0,16 evenimente per PYO în cei 2-3 ani ulteriori perfuziei cu Waskyra

Tabelul 3: Analiză integrată: Rata anualizată a infecțiilor severe și rata evenimentelor hemoragice moderate/severe

Infecții severe	Pretratament (N=27)	6-18 luni (N=26)	1-2 ani (N=26)	2-3 ani (N=26)
Ani-persoană de observație	26,99	26,08	25,98	24,97
Numărul (%) de participanți cu infecție severă	19 (70,4)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)
Numărul de infecții severe (rată)	54 (2,001)	4 (0,154)	4 (0,154)	3 (0,120)
Interval de încredere de 95 % al ratei	1,5033 – 2,6110	0,0418 – 0,3931	0,0419 – 0,3942	0,0248 – 0,3511

Evenimente hemoragice moderate + severe	Pretratament (N=27)	0-12 luni (N=27)	1-2 ani (N=26)	2-3 ani (N=26)
Ani-persoană de observație	26,99	26,35	25,98	24,97
Numărul (%) de participanți cu eveniment hemoragic	19 (70,4)	10 (37,0)	3 (11,5)	2 (7,7)
Număr de evenimente hemoragice (Rată)	54 (2,001)	21 (0,797)	4 (0,154)	4 (0,160)
Interval de încredere de 95 % al ratei	1,5033-2,6110	0,4933 – 1,2182	0,0419 – 0,3942	0,0436, 0,4102

Criterii de evaluare secundare

Grefarea durabilă și stabilă a celulelor corectate genetic a fost observată începând cu o lună de la administrarea dozei unice de Waskyra și pe parcursul monitorizării post-tratament, la toți participanții evaluați (n=26), cu o perioadă de monitorizare cuprinsă între 2 și 9 ani după terapia genică (GT). Toți participanții au prezentat o creștere semnificativă a expresiei WASP în trombocite și limfocite, precum și o creștere a numărului de trombocite și o mai bună funcționalitate a celulelor T.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Waskyra este un medicament pentru terapie genică ce conține celule autologe care au fost modificate genetic *ex vivo*. Waskyra este de așa natură încât studiile convenționale privind farmacocinetica, absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea nu sunt aplicabile.

5.3 Date preclinice de siguranță

Din cauza naturii Waskyra, nu este aplicabilă o evaluare toxicologică standard și nu s-au efectuat studii convenționale privind mutagenitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Farmacologia, toxicologia și genotoxicitatea Waskyra au fost evaluate *in vitro* și *in vivo*. Din cauza modului în care a fost conceput vectorul lentiviral (VLV) WAS și a dependenței de coexpresia altor proteine care interacționează, proteina WAS nu este supraexprimată, nici măcar în cazul numerelor mari de copii ale vectorului (*vector copy numbers* – VCN). Prin urmare, nu s-a observat nicio toxicitate din cauza supraexpresiei proteinelor.

Studiile de toxicitate au fost efectuate *in vivo* pe două modele diferite de șoareci de tip „knock-out” WAS, transplantați cu celule Lin- transduse cu VLV WAS. Aceste studii au demonstrat grefarea, diferențierea și diseminarea normală a țesuturilor limfoide fără semne clinice adverse, fără mortalitate și fără modificări patologice legate de integrarea VLV WAS. Niciunul dintre modele nu a manifestat toxicități sau creșteri ale tumorigenezei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dimetilsulfoxid
Clorură de sodiu
Soluție de albumină umană

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

6 luni.

După decongelare, maximum 2 ore la temperatura camerei (20 °C -25 °C). Pentru medicamentele formulate la 2×10^6 celule/ml, timpul maxim de păstrare la temperatura camerei trebuie să fie de 45 de minute.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pungile de perfuzie cu Waskyra trebuie depozitate în faza de vapori a azotului lichid (< -130 °C) și trebuie să rămână congelate până când pacientul este pregătit pentru tratament, pentru a se asigura faptul că pacientului i se administrează celule viabile.

Păstrați punga (pungile) de perfuzie în caseta (casetele) metalică (metalice). Nu desigilați punga de supraambalaj înainte de decongelare. A nu se recongela după decongelare.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după decongelare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pungă(i) de perfuzie din etilen-acetat de vinil (EVA) de 50 ml cu două orificii pentru perforare disponibile, ambalate într-o pungă de supraambalaj introdusă într-o casetă metalică.

Waskyra este expediat de la unitatea de producție către unitatea de depozitare a centrului de tratament într-un recipient cu azot lichid care poate conține mai multe casete metalice, destinate unui singur pacient.

Fiecare casetă metalică conține o pungă de perfuzie cu Waskyra.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Waskyra trebuie să fie transportat în interiorul unității în recipiente închise, care nu se pot sparge, etanșe la scurgeri.

- Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Waskyra trebuie să ia măsurile de precauție adecvate (purtarea de mănuși, îmbrăcăminte protectoare și protecție oculară) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.
- Waskyra trebuie să rămână tot timpul la < -130 °C, până când conținutul pungii este decongelat pentru perfuzie.

Determinarea dozei de administrat

- Trebuie să se acorde o atenție deosebită volumului perfuziei în funcție de vârsta și greutatea corporală a pacientului. Atunci când urmează să se administreze mai mult de o pungă de Waskyra, înainte de perfuzie trebuie să se asigure un volum de medicament perfuzat compatibil cu limita de DMSO recomandată, adică volumul total de DMSO administrat trebuie să rămână < 1 % din volumul estimat de plasmă al pacientului. Prin urmare, volumul maxim de Waskyra care trebuie administrat trebuie să rămână < 20 % din volumul estimat de plasmă al pacientului (vezi pct. 4.4).

Pregătirea pentru perfuzie

- Un pacient poate avea mai multe pungi de perfuzie. Fiecare pungă de perfuzie este furnizată într-o pungă de supraambalaj, care este introdusă într-o casetă metalică.
- Pungile de perfuzie în supraambalaj trebuie păstrate în caseta metalică în mediu cu vapori de azot lichid la $< -130^{\circ}\text{C}$ până când sunt gata pentru decongelare și perfuzare.
- Țineți evidența tuturor pungilor de perfuzie și confirmați faptul că fiecare pungă de perfuzie este în termenul de valabilitate.

Verificarea înainte de decongelare

- Nu scoateți caseta metalică din recipientul cu azot lichid și nu decongeleți Waskyra înainte ca pacientul să fie pregătit pentru perfuzie. Momentul decongelării pungii(lor) de perfuzie care conțin(e) Waskyra trebuie coordonat cu momentul perfuziei. Confirmați în prealabil ora perfuziei și ajustați ora de începere pentru decongelare astfel încât tratamentul să fie disponibil pentru perfuzie atunci când pacientul este pregătit.
- Deschideți caseta metalică și inspectați punga de supraambalaj și punga de perfuzie pentru a depista orice defect înainte de decongelare. Dacă o pungă de perfuzie este compromisă, urmați recomandările locale pentru manipularea deșeurilor de materiale de origine umană și contactați imediat deținătorul autorizației de punere pe piață.
- Înainte de decongelarea Waskyra, trebuie să se verifice dacă identitatea pacientului corespunde informațiilor unice privind pacientul menționate pe etichetele ambalajelor și pe fișa de informații a lotului (FIL). Waskyra este destinat exclusiv utilizării autologe. Nu decongeleți și nu perfuzați Waskyra dacă informațiile de pe eticheta specifică pacientului de pe punga de perfuzie nu corespund cu pacientul care urmează să fie tratat. Numărul total de pungi de perfuzie care urmează a fi administrate trebuie, de asemenea, confirmat cu informațiile specifice pacientului din fișa de informații a lotului (FIL).

Decongelare

- După ce o scoateți cu atenție din caseta metalică, decongeleți punga de perfuzie în punga sa de supraambalaj sigilată la 37°C , într-un dispozitiv de decongelare controlat, până ce nu mai există gheață vizibilă în punga de perfuzie.
- După decongelarea completă, punga trebuie scoasă imediat din dispozitivul de decongelare. Pentru a menține viabilitatea medicamentului, se recomandă ca Waskyra să fie administrat imediat după decongelare. Administrarea trebuie încheiată într-un interval de 2 ore de la momentul decongelării.
- Punga de supraambalaj trebuie deschisă cu atenție, pentru a scoate punga de perfuzie care trebuie păstrată la temperatura camerei (20°C - 25°C) până la perfuzare. Masați ușor punga de perfuzie pentru a resuspenda celulele. Trebuie verificat conținutul pungii de perfuzie pentru a depista orice agregate celulare vizibile rămase. Micile aglomerări de material celular trebuie dispersate prin amestecare manuală ușoară. A nu se agita punga.
- Punga de perfuzie nu trebuie spălată în prealabil, agitată în vortex, nu trebuie să se extragă probe și/sau să se resuspende conținutul în alte medii înainte de perfuzie.
- Waskyra nu trebuie iradiat, deoarece iradierea poate duce la inactivarea medicamentului.
- Dacă pentru doza de tratament a pacientului se furnizează mai mult de o pungă de perfuzie, următoarea pungă trebuie decongelată numai după ce este perfuzată complet punga precedentă.

Administrare

- Waskyra trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă printr-un cateter venos central, conform procedurilor standard ale centrului de tratament pentru produsele de terapie celulară.
- Setul de administrare recomandat este alcătuit dintr-un set de transfuzie sanguină echipat cu un filtru de $200\text{ }\mu\text{m}$.

- Fiecare pungă trebuie perfuzată prin gravitație într-un interval de 2 ore de la decongelare, inclusiv întreruperile din timpul perfuziei, pentru a păstra viabilitatea maximă a medicamentului.
- Viteza maximă de administrare în perfuzie este de 5 ml/kg/oră, iar conținutul fiecărei pungi trebuie perfuzat într-un interval de aproximativ 30 de minute.
- Atunci când este nevoie de mai mult de o pungă de Waskyra, pungile de medicament trebuie decongelate pe rând.
- Pacienții neexpuși anterior la DMSO trebuie observați cu atenție. Parametrii vitali (tensiune arterială, frecvență cardiacă și saturație în oxigen) și apariția oricărui simptom trebuie monitorizate timp de până la 3 ore după perfuzie.
- La încheierea perfuziei, clătiți complet Waskyra rămas în punga de perfuzie și tuburile asociate cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), pentru a vă asigura că pacientului i se administrează cât mai multe celule posibil. Trebuie să se acorde o atenție deosebită volumului perfuziei în funcție de vârsta și greutatea corporală a pacientului.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

- Medicamentele neutilizate și toate materialele care au intrat în contact cu Waskyra (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană.

Expunere accidentală

- În caz de expunere accidentală, trebuie respectate recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană. Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Waskyra trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Roma
Italia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1996/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA
SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Waskyra în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să se pună de acord cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului materialului educațional pentru părinți/îngrijitori și profesioniștii din domeniul sănătății, asupra detaliilor privind prescrierea restricționată și asupra formularului de acces controlat/de aprobare a medicamentului, inclusiv medii de comunicare, modalități de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Instrumentele de consiliere educațională/în materie de siguranță pentru profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să evidențieze riscurile importante pe care le prezintă Waskyra pentru profesioniștii din domeniul sănătății, cu orientări privind modul de reducere la minimum a riscurilor, inclusiv riscul potențial de leucemie/limfom sau de malignitate a organelor solide și necesitatea monitorizării pacienților tratați pentru a depista semnele și simptomele de transformare oncogenică, leucemie sau limfom sau malignități ale organelor solide și riscurile potențiale de eșec al grefării și să îi sensibilizeze cu privire la importanța monitorizării și a urmăririi pe termen lung.

În ceea ce privește părinții/îngrijitorii, materialul educațional indică ce măsuri trebuie luate, când și cum să contacteze medicul specialist în caz de reacții adverse, orice simptome sau motive de îngrijorare și cum să raporteze reacțiile adverse la medicament, precum și importanța monitorizării regulate și pe termen lung.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care este comercializat Waskyra, este implementat un sistem care urmărește să controleze distribuția produsului dincolo de nivelul de control asigurat prin măsurile obișnuite de reducere la minimum a riscului.

Următoarele cerințe trebuie îndeplinite înainte ca medicamentul să fie prescris, fabricat, distribuit și utilizat:

- Waskyra trebuie să fie disponibil numai prin intermediul centrelor de tratament calificate de către DAPP, pentru a asigura trasabilitatea celulelor pacientului și a medicamentului fabricat între spitalul de tratament și locul de fabricație.
- Waskyra va fi administrat într-un centru specializat pentru transplant și de către medici cu experiență anterioară în tratamentul și gestionarea pacienților cu sindrom Wiskott-Aldrich și în utilizarea medicamentelor de terapie genică autologă CD34+ *ex vivo*.
- Înainte de inițierea tratamentului, este necesar să se completeze un formular de consimțământ privind medicamentul.
- Selectarea centrelor de tratament se va efectua în colaborare cu autoritățile medicale naționale, după caz.
- Profesioniștii din domeniul sănătății vor fi instruiți cu privire la instrumentele educaționale/ de siguranță pentru medici, în cadrul procesului de calificare a centrului.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de siguranță intervențional post-autorizare (SSPA): Pentru a caracteriza suplimentar siguranța și eficacitatea pe termen lung ale Waskyra la pacienții cu vârsta de 6 luni și peste, cu sindrom Wiskott-Aldrich (WAS) care au o mutație a genei WAS pentru care transplantul de celule stem hematopoietice este adecvat și nu este disponibil un donator de celule stem hematopoietice (CSH) înrudit compatibil în ceea ce privește antigenul leucocitelor umane, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu intervențional post-autorizare, în conformitate cu un protocol agreed.	Raport final privind studiul clinic: 31 decembrie 2046

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CASETĂ METALICĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Waskyra 2-10 × 10⁶ celule/ml dispersie perfuzabilă
etuvetidigen autotemcel (celule CD34⁺)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Acest medicament conține celule sanguine umane.

Fiecare pungă de perfuzie specifică pacientului conține etuvetidigen autotemcel la o concentrație dependentă de lot dintr-o populație de celule CD34⁺ autologă îmbogățită, care conține celule stem hematopoietice și celule progenitoare (CSHP) transduse *ex vivo* cu vector lentiviral care codifică gena umană a sindromului Wiskott-Aldrich (WAS).

Fiecare pungă de perfuzie de 10-20 ml conține 2-10 × 10⁶ celule/ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acest medicament conține și dimetilsulfoxid, soluție de albumină umană și clorură de sodiu. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă

O pungă de perfuzie de 10-20 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

Perioada de valabilitate după decongelare: 2 ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C)

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta în condiții de congelare (< -130 °C). Păstrați punga de perfuzie în caseta metalică până ce este gata pentru decongelare și administrare. Nu desigilați punga de supraambalaj decât după decongelare. A nu se recongela după decongelare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Roma
Italia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1996/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

DIN:
ID COI:
SEC:
Lot:
ID pungă:

Vezi fișa de informații pentru fiecare lot cu privire la numărul de pungi de perfuzie și de celule CD34⁺ pentru acest pacient.

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

PUNGA DE SUPRAAMBALAJ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Waskyra 2-10 × 10⁶ celule/ml dispersie perfuzabilă
etuvetidigen autotemcel (celule CD34⁺)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Acest medicament conține celule sanguine umane.

Fiecare pungă de perfuzie specifică pacientului conține etuvetidigen autotemcel la o concentrație dependentă de lot dintr-o populație de celule CD34⁺ autologă îmbogățită, care conține celule stem hematopoietice și celule progenitoare (CSHP) transduse *ex vivo* cu vector lentiviral care codifică gena umană a sindromului Wiskott-Aldrich (WAS).

Fiecare pungă de perfuzie de 10-20 ml conține 2-10 × 10⁶ celule/ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acest medicament conține și dimetilsulfoxid, soluție de albumină umană și clorură de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă

O pungă de perfuzie de 10-20 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

Perioada de valabilitate după decongelare: 2 ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C)

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra și transporta în condiții de congelare (< -130 °C). Păstrați punga de perfuzie în caseta metalică până ce este gata pentru decongelare și administrare. Nu desigilați punga de supraambalaj decât după decongelare. A nu se recongela după decongelare.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Roma
Italia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1996/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

DIN:
ID COI:
SEC:
Lot:
ID pungă:

Vezi fișa de informații pentru fiecare lot cu privire la numărul de pungi de perfuzie și de celule CD34⁺ pentru acest pacient.

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PUNGA DE PERFUZIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Waskyra 2-10 × 10⁶ celule/ml dispersie perfuzabilă
etuvetidigen autotemcel (celule CD34⁺)
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

Perioada de valabilitate după decongelare: 2 ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C)

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot:
DIN:
SEC:
ID pungă:
ID COI

Vezi fișa de informații pentru fiecare lot cu privire la numărul de pungi de perfuzie și de celule CD34⁺ pentru acest pacient.

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10-20 ml de dispersie celulară în fiecare pungă.

6. ALTE INFORMAȚII

Numai pentru utilizare autologă.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE FIȘA DE INFORMAȚII PENTRU LOT INCLUSĂ ÎN FIECARE LIVRARE PENTRU UN PACIENT

1. DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Waskyra 2-10 × 10⁶ celule/ml dispersie perfuzabilă
etuvetidigen autotemcel (celule CD34⁺)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Populație celulară, bogată în celule CD34⁺ autologe, modificate genetic, care conține celule stem hematopoietice și celule progenitoare (CSHP) transduse *ex vivo* cu un vector lentiviral care codifică gena umană a Sindromului Wiskott-Aldrich (WAS).

3. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ ȘI DOZA DE MEDICAMENT

INFORMAȚII PRIVIND LOTUL/LOTURILE FURNIZAT(E)

În transport este(sunt) inclus(e) următorul(oarele) lot(uri):

Numărul lotului	ID pungă	Volumul dispersiei perfuzabile (ml)	Concentrația (x10 ⁶ celule/ml)	Total celule CD34 ⁺ (x10 ⁶)	Data de expirare (ZZ-LL-AA)

Numărul total de pungi:

Numărul total de celule CD34⁺ (x10⁶):

Doza furnizată (calculată pe baza greutatei corporale a pacientului la momentul recoltării celulelor) este:

× 10⁶ celule CD34⁺/kg

Doza minimă recomandată de Waskyra care trebuie administrată este de 7 × 10⁶ celule CD34⁺/kg. În studiile clinice, au fost administrate doze de până la 31 × 10⁶ celule CD34⁺/kg.

Doza care va fi perfuzată trebuie determinată de medicul curant, pe baza numărului total de celule CD34⁺ furnizate, a greutatei corporale a pacientului la momentul tratamentului și a faptului că orice pungă utilizată trebuie administrată integral.

Atunci când este nevoie de mai mult de o pungă de Waskyra, înainte de perfuzie trebuie să se asigure un volum de medicament perfuzat compatibil cu **limita de DMSO** recomandată, adică volumul total de DMSO administrat trebuie să rămână < 1 % din volumul estimat de plasmă al pacientului.

De aceea, volumul maxim de Waskyra care trebuie administrat trebuie să rămână < 20 % din volumul estimat de plasmă al pacientului.

4. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

5. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Păstrați acest document și țineți-l la îndemână în momentul pregătirii pentru administrare Waskyra

Numai pentru utilizare autologă.

6. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

INSTRUCȚIUNI PENTRU PĂSTRARE ȘI UTILIZARE

A se păstra și transporta în condiții de congelare (< -130 °C). Păstrați punga de perfuzie în caseta metalică până ce este gata pentru decongelare și administrare. Nu desigilați punga de supraambalaj decât după decongelare. A nu se recongela după decongelare.

Perioada de valabilitate: 6 luni la < -130 °C. Perioada de valabilitate după decongelare: 2 ore la temperatura camerei (20 °C – 25 °C)

7. DATA DE EXPIRARE ȘI ALTE INFORMAȚII SPECIFICE LOTURILOR

Informațiile sunt prezentate în tabelul din secțiunea 3 de mai sus.

8. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

9. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

ID COI:

Greutate corporală la prima recoltare (kg):

DIN:

SEC:

10. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Fondazione Telethon ETS

Via Varese 16/B
00185 Roma
Italia

11. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/25/1996/001

B. PROSPECTUL

Prospectul însoțitor: Informații pentru pacient sau îngrijitor

Waskyra 2-10 × 10⁶ celule/ml dispersie perfuzabilă etuvetidigen autotemcel

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra dumneavoastră (sau copilului dumneavoastră) acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Medicul sau asistenta medicală vă va înmâna un card pentru pacient care conține informații importante privind siguranța cu privire la tratamentul dumneavoastră cu Waskyra. Citiți-l cu atenție și respectați instrucțiunile pe care le conține.
- Purtați tot timpul cu dumneavoastră cardul pentru pacient și arătați-l întotdeauna medicului sau asistentei medicale care vă consultă sau atunci când mergeți la spital.
- Informațiile din acest prospect sunt pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră, dar în prospect veți întâlni doar formularea „dumneavoastră”.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Waskyra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Waskyra
3. Cum se fabrică și se administrează Waskyra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Waskyra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Waskyra și pentru ce se utilizează

Waskyra este un medicament de terapie genică, care conține substanța activă etuvetidigen autotemcel. Un medicament de terapie genică acționează prin introducerea unei gene în organism pentru a corecta un defect genetic. Acest medicament este produs special pentru dumneavoastră folosind propriile dumneavoastră celule stem din sânge.

Waskyra se utilizează pentru tratarea unei afecțiuni grave numite sindromul Wiskott-Aldrich (WAS) la persoanele cu vârsta de 6 luni și peste, care au o mutație a genei WAS pentru care transplantul de celule stem hematopoietice (CSH) este adecvat și nu este disponibil un donator de celule stem hematopoietice (CSH) înrudit compatibil în vederea transplantului. Celulele stem hematopoietice sunt celule imature care se pot dezvolta în toate tipurile de celule sanguine, inclusiv globule albe, globule roșii și trombocite (componente care ajută sângele să se coaguleze).

Persoanele cu WAS au o mutație (modificare) a genei care oferă instrucțiuni pentru producerea proteinei WAS. Proteina WAS ajută globulele albe să se deplaseze și să acționeze corespunzător pentru a combate infecțiile și ajută trombocitele să se formeze corect pentru a opri sângerarea. Dacă

gena prezintă mutații, apare o proteină WAS defectă sau lipsă. Acest lucru poate duce la complicații care pun viața în pericol, cum ar fi episoade hemoragice și infecții.

Waskyra se prepară utilizând propriile celule stem hematopoietice care sunt modificate într-un laborator cu ajutorul unui virus. Acest virus a fost modificat astfel încât nu se poate răspândi în organism, dar poate furniza o copie corectă a genei WAS în celulele stem hematopoietice. Celulele stem hematopoietice modificate se returnează pacientului prin perfuzie (picurare în venă) și pot produce celule sanguine capabile să producă proteina WAS, care se preconizează că va ameliora boala.

Dacă aveți întrebări despre modul în care acționează Waskyra sau despre motivul pentru care v-a fost prescris acest medicament, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Waskyra

Nu trebuie să vi se administreze Waskyra:

- dacă sunteți alergic la oricare dintre componentele acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă credeți că este posibil să fiți alergic, solicitați sfatul medicului dumneavoastră;
- dacă ați beneficiat anterior de terapie genică din celule stem hematopoietice sau de un transplant de CSH alogene cu dovezi de celule reziduale de origine donatoare.

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Waskyra

Medicul:

- vă va examina plămânii, inima, rinichii, ficatul, creierul, pielea, tiroida, precum și parametrii vitali, cum ar fi tensiunea arterială. Înainte de tratament este necesară o evaluare medicală generală;
- va căuta semne de infecție. Infecțiile trebuie tratate înainte de administrarea Waskyra;
- va verifica dacă există infecție cu virusul hepatitei B, virusul hepatitei C, virusul T-limfotrop ic uman (HTLV), HIV sau infecție cu micoplasmă. Dacă aveți o infecție activă cauzată de unul dintre acești agenți, tratamentul dumneavoastră cu Waskyra poate fi amânat sau întrerupt;
- vă va examina măduva osoasă pentru a se asigura că nu aveți semne de leucemie sau mielodisplazie (o afecțiune în care măduva osoasă nu produce suficiente celule sanguine sănătoase sau trombocite). Dacă aveți semne ale acestor afecțiuni, este posibil ca acestea să vă împiedice să urmați tratamentul cu Waskyra.

Înainte de tratamentul cu Waskyra

- Înainte să vă fie administrat, Waskyra este testat pentru a se asigura că nu există microbi infecțioși, deoarece există un risc teoretic de infecție. Medicii și asistentele medicale vor monitoriza semnele de infecție pe toată durata perfuziei, cum ar fi febră, frisoane, transpirație, oboseală, dureri în gât etc., și vor administra tratament, dacă este necesar. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați semnele și simptomele.

Când vi se administrează Waskyra

- Informațiile despre medicamentele bazate pe celule, precum Waskyra, trebuie păstrate în spital, timp de 30 de ani. Informațiile păstrate vor fi numele dumneavoastră și numărul lotului de Waskyra pe care l-ați primit.

După tratamentul cu Waskyra

- După ce primiți Waskyra, veți fi monitorizat prin analize de sânge periodice. Acestea includ măsurarea anticorpilor din sânge, cunoscuți sub denumirea de *imunoglobuline*. Dacă nivelul imunoglobulinei este scăzut, este posibil să aveți nevoie de tratament de substituție a imunoglobulinei. Medicul dumneavoastră va discuta acest aspect cu dumneavoastră, dacă este necesar.
- Este posibil să vi se administreze medicamente anti-infecțioase (bacteriene, fungice, virale) pentru prevenția și gestionarea infecțiilor, în special în timpul perioadei neutropenice ulterioare condiționării. În timpul spitalizării trebuie aplicate măsurile de control al infecțiilor și procedurile de izolare, conform standardelor locale.
- Încărcătura virală pentru citomegalovirus, virusul Epstein-Barr, virusul herpes simplex și adenovirus va fi determinată săptămânal în sângele periferic până în ziua +90. Dacă testul este negativ în mod repetat, intervalul de testare poate fi prelungit după ziua +90. Dacă sunteți pozitiv pentru citomegalovirus, se va administra terapie preventivă cu ganciclovir, valganciclovir sau foscarnet, în conformitate cu standardele locale.
- Puteți prezenta o scădere severă a numărului de globule din sânge, inclusiv o scădere severă a numărului de neutrofile timp de câteva săptămâni după condiționare și perfuzia cu Waskyra. De aceea, aveți nevoie de monitorizare frecventă prin efectuarea hemogramei timp de cel puțin 6 săptămâni după perfuzie sau până la remiterea hematopoiezei și infecțiile trebuie gestionate conform orientărilor standard și opiniei medicale. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră dacă prezentați oboseală și slăbiciune, infecții și învinetire și sângerare ușoară. Transfuzia de susținere cu concentrat eritrocitar și trombocite iradiate trebuie efectuată conform opiniei medicale și practicii instituționale.
- Eșecul grefării este un risc potențial important după perfuzia cu Waskyra. În cazul scăderii persistente a numărului neutrofilelor, ar trebui să se înceapă administrarea unui factor de creștere (factor de stimulare a coloniilor de granulocite) pentru a stimula refacerea măduvei osoase sau mai devreme, pe baza opiniei medicale. În cazul în care grefarea și neutropenia persistă în pofida utilizării factorului de stimulare a coloniilor de granulocite, se recomandă administrarea celulelor stem autologe de rezervă netransduse.
- După tratament, este posibil să vi se solicite să fiți monitorizat o perioadă de până la 15 ani, pentru a înțelege mai bine efectele pe termen lung ale Waskyra.
- Dacă aveți nevoie de transfuzie de sânge înainte și după administrarea Waskyra, produsele sanguine care vă sunt administrate trebuie iradiate. Aceasta înseamnă că numărul de globule albe din sânge, numite limfocite, a fost redus pentru a reduce la minimum riscul unei reacții la transfuzie. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a depista orice reacție la transfuzia de sânge.
- Introducerea unei noi gene în celulele stem ar putea contribui la un risc de cancer al sângelui, cum ar fi leucemia (cancer al globulelor albe) și limfomul (cancer al limfocitelor, globule albe implicate în sistemul de apărare al organismului). Deși până în prezent nu există dovezi în acest sens în studiile clinice, acest lucru rămâne posibil ca urmare a naturii medicamentului. După tratament, medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a depista orice semne de leucemie, limfom sau afecțiuni maligne ale organelor solide.
- Waskyra se prepară utilizând părți ale unui virus, care au fost modificate astfel încât să nu poată provoca infecție. Acest lucru poate duce la un rezultat fals pozitiv al testului HIV. Dacă este necesar, se pot utiliza teste mai specifice pentru a exclude infecția cu HIV.

- Substanța activă din Waskyra poate fi excretată temporar prin sânge, material seminal, lapte matern sau deșeuri corporale, un proces denumit excreție. Prin urmare, după tratamentul cu Waskyra, nu veți putea dona sânge, componente sanguine (plasmă), organe, țesuturi sau celule.

În cazul în care tratamentul cu Waskyra nu poate fi încheiat

Este posibil ca producția de Waskyra să nu aibă succes dacă cantitatea de celule stem recoltate din sânge nu este suficientă sau dacă există dificultăți în prepararea medicamentului după recoltarea celulelor stem. În acest caz, vi se poate cere să repetați recoltarea de celule stem, dacă este fezabil, sau vi se poate oferi un alt tratament.

Înainte de a primi Waskyra, se va administra un medicament pentru condiționare pentru a îndepărta celulele din măduva osoasă, oferind spațiu pentru ca celulele stem modificate genetic din Waskyra să se prindă (*prin greșare*) în măduva osoasă.

Dacă Waskyra nu poate fi administrat după ce ați luat medicamentul pentru condiționare sau dacă celulele stem modificate nu se prind în organism, medicul vă poate administra o perfuzie cu celule de salvare din proba de rezervă recoltată anterior (vezi și pct. 3, „*Cum se administrează Waskyra*”). În celulele de salvare nu s-a adăugat gena *WAS* activă și nu vor produce proteina WAS. Pentru mai multe informații, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Siguranța și eficacitatea Waskyra la pacienții cu vârsta sub 6 luni nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date, iar Waskyra nu poate fi administrat pacienților cu vârsta sub 6 luni.

Waskyra împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală.

- Nu trebuie să luați medicamente pentru infecția cu HIV cu cel puțin o lună înainte de a vi se administra medicamentele pentru mobilizare sau de a vi se recolta probe de sânge, până la cel puțin 7 zile după perfuzia cu Waskyra, deoarece aceste medicamente ar putea avea impact asupra producției și funcționării timpurii a Waskyra.
- Este contraindicat să vi se administreze vaccinuri numite **vaccinuri vii** cu 6 săptămâni înainte de administrarea medicamentului pentru condiționare pentru pregătirea tratamentului cu Waskyra, precum și după tratament, în perioada de refacere a sistemului dumneavoastră imunitar (sistemul de apărare al organismului).

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Waskyra nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Sarcina și alăptarea

Acest tratament nu trebuie administrat în timpul sarcinii din cauza posibilelor efecte ale medicamentului pentru condiționare. Nu se cunosc efectele Waskyra la femeile gravide. Discutați cu medicul dumneavoastră despre sarcină după administrarea Waskyra.

Dacă sunteți însărcinată sau credeți că ați putea fi însărcinată după tratamentul cu Waskyra, discutați imediat cu medicul dumneavoastră.

Dacă sunteți o femeie la vârstă fertilă, vi se va administra un test de sarcină înainte de a începe tratamentul cu medicamente pentru mobilizare și condiționare, pentru a vă asigura că nu sunteți gravidă.

Contracepția la bărbați și femei

Dacă sunteți o femeie la vârstă fertilă sau un bărbat care poate concepe un copil, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă (planificare familială) de la începutul tratamentului de mobilizare și timp de cel puțin 6 luni după ce ați primit Waskyra. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele contraceptive adecvate.

Alăptarea

Alăptarea trebuie oprită în timpul condiționării din cauza posibilelor efecte ale medicamentului pentru condiționare. Nu se cunoaște dacă excipienții din Waskyra se excretă în laptele matern.

Medicul va discuta cu dumneavoastră beneficiile alăptării pentru copil în raport cu riscurile potențiale ale tratamentului.

Fertilitatea la bărbați și femei

Este posibil să nu puteți rămâne însărcinată sau să nu puteți concepe un copil după ce vi s-a administrat medicamentul pentru condiționare. Înainte de tratament trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră despre opțiunile pe care le aveți. Acestea pot include stocarea materialului de reproducere (de exemplu, ovule, spermă) pentru a fi utilizat ulterior.

Waskyra conține sodiu și dimetilsulfoxid (DMSO)

Acest medicament conține 35 – 560 mg de sodiu (componenta principală din sarea de bucătărie/de masă) în fiecare flacon. Această cantitate echivalează cu 2 % până la 28 % din cantitatea zilnică maximă de sodiu recomandată pentru un adult. Nivelul maxim recomandat al aportului de sodiu de 2 g/zi la adulți trebuie ajustat în sens descrescător pe baza necesarului de energie al copiilor în raport cu cel al adulților.

Acest medicament conține 55 mg/ml de DMSO (o substanță utilizată pentru conservarea celulelor congelate), care poate cauza reacții alergice severe și bruște. Medicul sau asistenta medicală trebuie să vă urmărească atent pentru a depista orice reacții în timpul perfuziei și o dată pe oră, timp de 3 ore, după perfuzie.

3. Cum se fabrică și se administrează Waskyra

Deoarece Waskyra este fabricat din propriile dumneavoastră celule stem hematopoietice, vi se va recolta sânge pentru a prepara medicamentul cu aproximativ 2–3 luni înainte de tratament. Celulele stem pot fi recoltate din sânge, care este recoltat din venă. Pentru detalii suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Atunci când celulele stem sunt recoltate din sânge:

- Vi se vor administra două tipuri de medicamente înainte de a vi se administra Waskyra:
 - **medicament pentru mobilizare**, pentru a muta celulele stem sanguine din măduva osoasă în fluxul sanguin;
 - **medicamente pentru condiționare**, pentru a crea spațiu în măduva osoasă pentru noile celule stem care vi se vor administra.

Pentru mai multe informații, consultați prospectele acestor medicamente.

(Vezi pct. 3 „Cum a fost fabricat și administrat Waskyra” și pct. 4 „Reacții adverse posibile” pentru mai multe informații despre aceste medicamente, inclusiv reacții adverse posibile).

- Celulele stem hematopoietice se vor recolta folosind un cateter venos central plasat temporar. Un cateter venos central este un tub subțire și flexibil care este introdus de un medic într-o venă mare pentru a vă accesa fluxul sanguin. Un alt cateter va fi plasat înainte de a începe tratamentul de condiționare pentru a permite perfuzia cu Waskyra și alte medicamente și recoltarea probelor de sânge pentru testare. Când se introduce un cateter, pot exista reacții adverse, de exemplu infecții și sângerări, cu toate că nu apar la toate persoanele. Medicul și asistentele medicale vor monitoriza eventualele complicații.
- Vi se va administra prima dată un medicament pentru „mobilizare”, pentru a muta celulele stem sanguine din măduva osoasă în fluxul sanguin (vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”);
- Celulele stem hematopoietice pot fi apoi recoltate cu ajutorul unui aparat care separă componentele sanguine (*aparat de afereză*). Este posibil să dureze mai mult de 1 zi pentru a recolta suficiente celule stem hematopoietice pentru a produce Waskyra.

Celulele stem recoltate din sânge vor fi împărțite în:

- **proba de rezervă**, care va fi congelată și păstrată, pentru a se administra ca celule stem de salvare, dacă Waskyra nu poate fi administrat sau nu are efect (vezi „*Dacă tratamentul cu Waskyra nu poate fi încheiat*” la pct. 2);
- **proba pentru tratament**, care va fi pusă la dispoziția fabricantului pentru a produce Waskyra, prin introducerea unei copii funcționale a genei WAS în celulele stem din probă.

Cum vi se administrează Waskyra

- Waskyra se va administra într-un centru de tratament calificat, de către medici instruiți în utilizarea acestui tip de medicament.
- Waskyra se administrează prin picurare (perfuzie) în venă (intravenos) printr-un cateter venos central. Este posibil să se administreze mai multe pungi de medicament.
- Medicii vor verifica dacă toate pungile de perfuzie cu Waskyra sunt identificate ca fiind fabricate din proba recoltată de la dumneavoastră.
- Waskyra este un tratament care se administrează o singură dată. Acesta nu vă va fi administrat din nou.

Când	Ce se întâmplă	De ce
Cu aproximativ 2 luni înainte de perfuzia cu Waskyra	Medicamentele pentru mobilizare se administrează prin injecție subcutanată (sub piele) pe parcursul a 4-6 zile.	Pentru a muta celulele stem sanguine din măduva osoasă în fluxul sanguin
Cu aproximativ 2 luni înainte de perfuzia cu Waskyra	Sângele mobilizat se recoltează în 2-3 zile	Pentru a obține celule stem hematopoietice pentru a produce Waskyra. O parte din celulele stem recoltate se păstrează separat, pentru a servi drept celule de salvare, dacă este necesar
Cu aproximativ 3 săptămâni înainte de perfuzia cu Waskyra	Un medicament numit rituximab se administrează o singură dată în venă prin cateter	Pentru a reduce numărul de globule albe care produc anticorpi împotriva organismului dumneavoastră și pentru a ajuta celulele corectate

		genetic să se stabilească după perfuzia cu Waskyra
Cu 5 zile înainte de perfuzia cu Waskyra	Două medicamente pentru condiționare (busulfan și fludarabină) se administrează în venă prin cateter timp de 2-3 zile într-un spital	Pentru pregătirea măduvei osoase pentru tratament. Aceste medicamente distrug celulele din măduva osoasă, astfel încât să poată fi înlocuite cu celulele corectate genetic din Waskyra
15-30 de minute înainte de perfuzia cu Waskyra	Este posibil să se administreze un medicament numit antihistaminic	Pentru a preveni o reacție alergică la perfuzie
Începerea perfuziei cu Waskyra	Waskyra se administrează prin picurare (perfuzie) în venă. Procedura se va efectua în spital și va dura aproximativ 30 de minute pentru fiecare pungă de perfuzie. Numărul de pungi diferă de la un pacient la altul.	Pentru a injecta celule stem care conțin gena WAS corectă în fluxul sanguin, care le va transfera în măduva osoasă
După perfuzia cu Waskyra	Veți rămâne în spital timp de aproximativ 4-8 săptămâni	Pentru recuperare. Veți fi monitorizat pentru a verifica dacă tratamentul are efect și dacă eventualele reacții adverse pot fi tratate până când medicul este convins că puteți părăsi spitalul în siguranță

4. Reacții adverse posibile

În timpul studiilor clinice efectuate cu Waskyra, nu au fost atribuite reacții adverse medicamentului în sine. Cu toate acestea, procedurile și medicamentele necesare pentru administrarea medicamentului, în asociere cu statusul bolii dumneavoastră, pot provoca reacții adverse, deși nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave — solicitați imediat asistență medicală

Solicitați imediat asistență medicală de urgență dacă observați oricare dintre următoarele (pot fi grave):

o combinație a mai multora dintre următoarele simptome: febră ($\geq 38^\circ\text{C}$), frisoane, tuse, dificultăți de respirație, bătăi rapide ale inimii, confuzie, stare foarte proastă. Acest lucru poate indica infecții grave (inclusiv infecția cu *Aspergillus*), sepsis (inclusiv *Pseudomonas sepsis*) sau pneumonie de aspirație – solicitați imediat asistență medicală;

echimoze sau sângerare neobișnuită, paloarea pielii, oboseală extremă, confuzie, scăderea producției de urină sau umflarea picioarelor/gleznelor pot indica cheaguri de sânge în vasele mici de sânge, așa-numita „microangiopatie trombotică” — solicitați asistență medicală de urgență;

o combinație de dureri de stomac/abdominale, umflare, creștere bruscă în greutate, îngălbenirea pielii sau a ochilor (icter) și urină închisă la culoare sugerează o boală hepatică severă (boală hepatică veno-ocluzivă) care poate apărea după administrarea medicamentelor pentru condiționare – adresați-vă imediat medicului;

hemoragie digestivă superioară: vărsături cu sânge sau materiale care arată ca zățul de cafea; scaune de culoare neagră, gudronate; senzație de leșin sau amețală – solicitați imediat asistență medicală;

reacții de hipersensibilitate (alergice) severe, care pot include șoc: erupție pe piele sau urticarie, mâncărime, înroșirea feței, umflarea buzelor, feței, limbii sau gâtului, respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație, amețeli sau leșin – solicitați imediat asistență medicală de urgență;

reacție la transfuzie (în timpul sau după o transfuzie): febră sau frisoane, dificultăți de respirație, dureri toracice/de spate, urină închisă la culoare — solicitați imediat asistență medicală.

Alte reacții adverse (enumerate în funcție de frecvență, începând cu cele mai frecvente)

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

Stomatită (durere sau ulcerări la nivelul gurii)

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

Gripă

Infecții ale tractului urinar

Neutropenie (nivel scăzut de globule albe)

Anemie (nivel scăzut de globule roșii)

Durere abdominală

Diaree, hemoragică (diaree cu sânge)

Vărsături

Urticarie

Șoc

Umflarea buzelor

Ulcer aftos (afte bucale)

Eritem (înroșirea pielii)

Pirexie (febră)

Inflamația mucoasei (inflamarea mucoasei bucale, a nasului/gâtului sau a intestinului)

Valori crescute ale enzimelor ficatului (valori crescute ale enzimelor ficatului observate în analizele de sânge)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Waskyra

Aceste informații sunt destinate numai medicilor.

Deoarece acest medicament va fi administrat într-un spital, spitalul este responsabil pentru păstrarea corectă a medicamentului înainte și în timpul utilizării, precum și pentru eliminarea deșeurilor rezultate.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta recipientului secundar și a pungii de perfuzie.

Nu utilizați acest medicament dacă punga de perfuzie este deteriorată sau prezintă scurgeri.

A se păstra la < -130 °C. A nu se decongela medicamentul decât atunci când este gata de utilizare. După decongelare, păstrați la temperatura camerei (20 °C – 25 °C) și utilizați într-un interval de 2 ore.

Pentru medicamentele formulate la 2×10^6 celule/ml, timpul maxim de păstrare la temperatura camerei trebuie să fie de 45 de minute. A nu se recongela.

Păstrați punga (pungile) de perfuzie în caseta (casetele) metalică (metalice) până la decongelare.

Nu desigilați punga de supraambalaj înainte de decongelare.

Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Waskyra

Substanța activă este etvetidigen autotemcel și constă din propriile dumneavoastră celule stem care conțin copii funcționale ale genei WAS.

Fiecare pungă de perfuzie cu Waskyra specifică pacientului conține $2-10 \times 10^6$ celule/ml de populație de celule CD34+ viabile îmbogățită, la o concentrație dependentă de lot.

Celelalte componente sunt dimetilsulfoxid (DMSO), clorură de sodiu și soluție de albumină umană (vezi pct. 2, „*Waskyra conține sodiu și DMSO*”).

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic.

Cum arată Waskyra și conținutul ambalajului

Dispersia perfuzabilă Waskyra este o dispersie celulară limpede până la ușor tulbure, de la incoloră până la culoare galbenă sau roz.

Waskyra este furnizat în pungă(i) de perfuzie din etilen-acetat de vinil (EVA) de 50 ml care conține(e) 10-20 ml de dispersie perfuzabilă. Fiecare pungă de perfuzie cu două orificii pentru perforare disponibile este ambalată într-o pungă de supraambalaj din EVA introdusă într-o casetă metalică.

Waskyra este expediat de la unitatea de producție către unitatea de depozitare a centrului de tratament într-un recipient cu azot lichid care poate conține mai multe casete metalice, destinate unui singur pacient. Fiecare casetă metalică conține o pungă de perfuzie cu Waskyra.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Roma
Italia

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Este important să citiți în întregime conținutul acestei proceduri înainte de a administra Waskyra.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Waskyra trebuie să fie transportat în interiorul unității în recipiente închise, care nu se pot sparge, etanșe la scurgeri.

- Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Waskyra trebuie să ia măsurile de precauție adecvate (Purtarea de mănuși, îmbrăcăminte protectoare și protecție oculară) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.
- Waskyra trebuie să rămână tot timpul la $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, până când conținutul pungii este decongelat pentru perfuzie.
- Numărul total de pungi de perfuzie care urmează a fi administrate trebuie, de asemenea, confirmat cu informațiile specifice pacientului din fișa de informații a lotului (FIL).

Determinarea dozei de administrat

- Trebuie să se acorde o atenție deosebită volumului perfuziei în funcție de vârsta și greutatea corporală a pacientului. Atunci când urmează să se administreze mai mult de o pungă de Waskyra, înainte de perfuzie trebuie să se asigure un volum de medicament perfuzat compatibil cu limita de DMSO recomandată, adică volumul total de DMSO administrat trebuie să rămână $< 1\%$ din volumul estimat de plasmă al pacientului. Prin urmare, volumul maxim de Waskyra care trebuie administrat trebuie să rămână $< 20\%$ din volumul estimat de plasmă al pacientului.

Pregătirea pentru perfuzie

- Un pacient poate avea mai multe pungi de perfuzie. Fiecare pungă de perfuzie este furnizată într-o pungă de supraambalaj, care este introdusă într-o casetă metalică.
- Pungile de perfuzie în supraambalaj trebuie păstrate în caseta metalică în mediu cu vapori de azot lichid la $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ până când sunt gata pentru decongelare și perfuzare.
- Țineți evidența tuturor pungilor de perfuzie și confirmați faptul că fiecare pungă de perfuzie este în termenul de valabilitate, utilizând fișa de informații care însoțește fiecare lot.

Verificarea înainte de decongelare

- Nu scoateți caseta metalică din recipientul cu azot lichid și nu decongețați Waskyra înainte ca pacientul să fie pregătit pentru perfuzie. Momentul decongelării pungii(lor) de perfuzie care conțin(e) Waskyra trebuie coordonat cu momentul perfuziei. Confirmați în prealabil ora perfuziei și ajustați ora de începere pentru decongelare astfel încât Waskyra să fie disponibil pentru perfuzie atunci când pacientul este pregătit.

- Deschideți caseta metalică și inspectați punga de supraambalaj și punga de perfuzie pentru a depista orice defect înainte de decongelare. Dacă o pungă de perfuzie este compromisă, urmați recomandările locale pentru manipularea deșeurilor de materiale de origine umană și contactați imediat deținătorul autorizației de punere pe piață.
- Înainte de decongelarea Waskyra, trebuie să se verifice dacă identitatea pacientului corespunde informațiilor unice privind pacientul menționate pe etichetele ambalajelor. Waskyra este destinat exclusiv utilizării autologe. Nu decongelați și nu perfuzați Waskyra dacă informațiile de pe eticheta specifică pacientului de pe punga de perfuzie nu corespund cu pacientul care urmează să fie tratat.

Decongelare

După ce o scoateți cu atenție din caseta metalică, decongelați punga de perfuzie în punga sa de supraambalaj sigilată la 37 °C, într-un dispozitiv de decongelare controlat, până ce nu mai există gheață vizibilă în punga de perfuzie.

- După decongelarea completă, punga trebuie scoasă imediat din dispozitivul de decongelare. Pentru a menține viabilitatea medicamentului, se recomandă ca Waskyra să fie administrat imediat după decongelare.
- Punga de supraambalaj trebuie deschisă cu atenție, pentru a scoate punga de perfuzie care trebuie păstrată la temperatura camerei (20 °C-25 °C) până la perfuzare.
- Masați ușor punga de perfuzie pentru a resuspenda celulele. Trebuie verificat conținutul pungii de perfuzie pentru a depista orice agregate celulare vizibile rămase. Micile aglomerări de material celular trebuie dispersate prin amestecare manuală ușoară. A nu se agita punga.
- Punga de perfuzie nu trebuie spălată în prealabil, agitată în vortex, nu trebuie să se extragă probe și/sau să se resuspende conținutul în alte medii înainte de perfuzie.
- Waskyra nu trebuie iradiat, deoarece iradierea poate duce la inactivarea medicamentului.
- Dacă pentru doza de tratament a pacientului se furnizează mai mult de o pungă de perfuzie, următoarea pungă trebuie decongelată numai după ce este perfuzată complet punga precedentă.

Administrare

- Waskyra trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă printr-un cateter venos central, conform procedurilor standard ale centrului de tratament calificat pentru medicamentele de terapie celulară.
- Setul de administrare recomandat este alcătuit dintr-un set de transfuzie sanguină echipat cu un filtru de 200 μm.
- Fiecare pungă trebuie perfuzată prin gravitație într-un interval de 2 ore de la decongelare, inclusiv întreruperile din timpul perfuziei, pentru a păstra viabilitatea maximă a medicamentului.
- Viteza maximă de administrare în perfuzie este de 5 ml/kg/oră, iar conținutul fiecărei pungi trebuie perfuzat într-un interval de aproximativ 30 de minute.
- Atunci când este nevoie de mai mult de o pungă de Waskyra, pungile de medicament trebuie decongelate pe rând.

- Pacienții neexpuși anterior la DMSO trebuie observați cu atenție. Parametrii vitali (tensiune arterială, frecvență cardiacă și saturație în oxigen) și apariția oricărui simptom trebuie să fie monitorizate timp de până la 3 ore după perfuzie.
- La încheierea perfuziei, clătiți complet Waskyra rămas în punga de perfuzie și tuburile asociate cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), pentru a vă asigura că pacientului i se administrează cât mai multe celule posibil. Trebuie să se acorde o atenție deosebită volumului perfuziei în funcție de vârsta și greutatea corporală a pacientului.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentele neutilizate și toate materialele care au intrat în contact cu Waskyra (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană.

Expunere accidentală

- În caz de expunere accidentală, trebuie respectate recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană. Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Waskyra trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.