

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Waskyra 2 – 10×10^6 buniek/ml infúzna disperzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Waskyra (etuvetidigén autotemcel) je geneticky modifikovaná autológna populácia buniek obohatená o CD34⁺ bunky, ktorá obsahuje hematopoetické kmeňové a progenitorové bunky (HSPC), ktoré boli transdukované *ex vivo* prostredníctvom lentivírusového vektora kódujúceho ľudský gén Wiskottovho-Aldrichovho syndrómu (*Wiskott-Aldrich Syndrome*, WAS).

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Každý infúzny vak lieku Waskyra špecifický pre pacienta obsahuje etuvetidigén autotemcel s koncentráciou geneticky modifikovanej autológnej populácie buniek obohatenej o CD34⁺ bunky špecifickej pre šaržu.

Liek je balený v jednom alebo viacerých infúzných vakoch obsahujúcich infúznú disperziu s celkovým obsahom $2 - 10 \times 10^6$ buniek/ml populácie buniek obohatenej o životaschopné CD34⁺ bunky suspendované v kryokonzervačnom roztoku.

Každý infúzny vak špecifický pre pacienta obsahuje 10 až 20 ml infúznej disperzie.

Kvantitatívne údaje o lieku vrátane koncentrácie závislej od šarže a počtu infúzných vakov, ktoré sa majú podať, sú uvedené v informačnom liste o šarži (*Lot information sheet*, LIS), ktorý je priložený k lieku určeného na liečbu.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 3,5 mg sodíka na ml a 55 mg dimetylsulfoxidu (DMSO) na ml (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzna disperzia.

Číra až mierne zakalená, bezfarebná až žltá alebo ružová disperzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Waskyra je indikovaný na liečbu pacientov vo veku 6 mesiacov a starších s Wiskottovým-Aldrichovým syndrómom (WAS), ktorí majú mutáciu v géne WAS, pre ktorých je vhodná transplantácia hematopoetických kmeňových buniek (*haematopoietic stem cell*, HSC) a nie je

k dispozícii vhodný príbuzný darca hematopoetických kmeňových buniek so zodpovedajúcim ľudským leukocytovým antigénom (*human leukocyte antigen*, HLA).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek Waskyra musí podávať v špecializovanom liečebnom centre lekár, ktorý má skúsenosti s transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) a je vyškolený na podávanie lieku a liečbu pacientov liečených týmto liekom.

Pred začatím mobilizácie, aferézy a kondicionovania so zníženou intenzitou sa musí potvrdiť, že transplantácia hematopoetických kmeňových buniek (HSC) je pre pacienta vhodná.

Je potrebné, aby sa lekári oboznámili so súhrnmi charakteristických vlastností liekov používaných na premedikáciu, mobilizáciu periférnej krvi a kondicionovanie, aby pacientovi zabezpečili primerané poradenstvo.

Dávkovanie

Liek Waskyra je určený iba na autológne použitie a má sa podať jednorazovo (pozri časť 4.4).

Liečba pozostáva z jednej dávky na infúziu s obsahom infúznej disperzie životaschopných CD34⁺ buniek v jednom alebo viacerých infúzyňch vakoch.

Dávka lieku Waskyra, ktorá sa má podať, je definovaná na základe telesnej hmotnosti pacienta v čase infúzie.

Minimálna odporúčaná dávka je 7×10^6 CD34⁺ buniek/kg telesnej hmotnosti.

Maximálny objem lieku Waskyra, ktorý sa má podať, má zostať < 20 % odhadovaného objemu krvnej plazmy pacienta (pozri časť 4.4 a časť 6.6).

Ďalšie informácie týkajúce sa dávky nájdete v sprievodnom informačnom liste o šarži (LIS).

Premedikácia a kondicionovanie

Pred podaním rituximabu a začatím kondicionovania má ošetrujúci lekár potvrdiť, že podanie autológnej génovej terapie HSPC je pre pacienta klinicky vhodné (pozri časť 4.4).

Kondicionovanie sa nemá začať, kým na mieste podania nie je prijatá a uskladnená celá súprava infúzyňch vakov predstavujúcich dávku lieku Waskyra a kým sa nepotvrdí dostupnosť záložného odberu.

Mobilizácia periférnej krvi a aferéza

Autológne CD34⁺ bunky sa izolujú z mobilizovanej periférnej krvi. To sa dosiahne aferézou po mobilizácii periférnej krvi.

Na získanie CD34⁺ buniek na výrobu lieku a na autológnu zálohu sa vyžaduje, aby pacienti podstúpili mobilizáciu hematopoetických kmeňových a progenitorových buniek (HSPC) s použitím faktora stimulujúceho kolónie granulocytov (*granulocyte-colony stimulation factor*, G-CSF) a plerixaforu a následnej leukaferézy.

Na výrobu lieku sa odporúča cieľová hodnota celkového odberu HSPC 40×10^6 CD34⁺ buniek/kg. Okrem toho sa má odobrať aspoň 3×10^6 CD34⁺ buniek/kg ako autológna záloha. Záložné bunky sa môžu odobrať buď aferézou mobilizovanej periférnej krvi alebo odberom kostnej drene.

Premedikácia rituximabom a režim kondicionovania so zníženou intenzitou

Odporúčané kondicionálne lieky sú busulfán a fludarabín.

	Dni pred liečebnou infúziou	Dávkovacia schéma	Dávka
Rituximab	-22. deň (+/- 1 deň)	Na -22. deň (+/- 1 deň) pred infúziou lieku Waskyra sa odporúča infúzia jednorazovej i.v. dávky rituximabu, monoklonálnej protilátky proti CD20 s cieľom vyčerpať B-bunky pred liečbou. Rýchlosť infúzie je v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku. Aby sa znížil výskyt potenciálnych nežiaducich reakcií, infúziu rituximabu má predchádzať vhodná premedikácia i.v. antihistaminikom, paracetamolom a kortikosteroidmi podľa štandardných postupov. Tento postup sa má po 6 hodinách zopakovať.	375 mg/m ²
Busulfán	-4. deň až -2. deň	Pacienti budú dostávať i.v. dávky busulfánu v závislosti od telesnej hmotnosti. Pacienti majú dostať celkovo 8 dávok podávaných každých 6 hodín od -4. dňa do -2. dňa. Ak sa po 8 dávkach nedosiahne cieľová hodnota AUC 48 000 ng/ml*h ($\pm$ 10 %), môžu sa podať ďalšie dávky. Dávkovanie sa ukončí, ak sa cieľová hodnota AUC dosiahne pred ôsmou dávkou. Úprava dávky sa vykoná podľa FK hladín busulfánu, aby sa dosiahla cieľová kumulatívna AUC 48 000 ng/ml*h ($\pm$ 10 %). Infúzia buniek lieku Waskyra sa naplánuje tak, aby od poslednej dávky busulfánu uplynulo najmenej 24 hodín (<i>washout time</i>).	Začiatková dávka busulfánu je stanovená na základe telesnej hmotnosti pacienta podľa nasledujúcej schémy: • 1 mg/kg/dávka (< 9 kg); • 1,2 mg/kg/dávka (9 – 16 kg); • 1,1 mg/kg/dávka (> 16 – 23 kg); • 0,95 mg/kg/dávka (> 23 – 34 kg); • 0,8 mg/kg/dávka (> 34 kg). Následné dávky busulfánu sa majú stanoviť na základe odberu vzoriek na farmakokinetiku (FK) a následne upraviť. FK analýza busulfánu sa má vykonať sériovým odberom krvi pred infúziou a po infúzii najmenej dvoch samostatných dávok, zvyčajne prvej a piatej dávky. Osobitnú pozornosť treba venovať dávkovaniu busulfánu, aby sa dosiahla cieľová

			kumulatívna AUC 48 000 ng/ml*h ($\pm$ 10 %). Úprava dávky sa má vykonať, ak celková predpokladaná AUC vykazuje viac ako 10 % odchýlku od cieľovej hodnoty (celková predpokladaná AUC je < 43 200 ng/ml*h alebo > 52 800 ng/ml*h). Počet dávok busulfánu sa môže znížiť, ak je kumulatívna predpokladaná AUC príliš vysoká.
Fludarabín	-4. deň a -3. deň	Fludarabín sa podáva i.v. jedenkrát denne na -4. deň a -3. deň. Rýchlosť infúzie má byť v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku pre fludarabín.	30 mg/m ² /deň
AUC = plocha pod krivkou; i.v. = intravenózne; FK = farmakokinetický; m ² = štvorcový meter			

Prevenencia a liečba infekcií počas premedikácie

Na prevenciu a liečbu infekcií sa má zväžiť profylaktické a empirické použitie antiinfektív (proti baktériám, plesniam, vírusom), najmä počas neutropenického obdobia po kondicionovaní (pozri časť 4.4). Počas hospitalizácie sa majú dodržiavať opatrenia na kontrolu infekcií a izolačné postupy podľa miestnych noriem.

Premedikácia

Lieky proti alergii, ako je intravenózne chlórpheniramin, sa odporúča podať 15 – 30 minút pred infúziou lieku Waskyra, aby sa znížila možnosť alergickej reakcie na infúziu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Liek Waskyra sa neskúmal u pacientov vo veku > 65 rokov.

Pacienti séropozitívni na vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV), vírus hepatitídy B (HBV) alebo vírus hepatitídy C (HCV)

Liek Waskyra sa neskúmal u pacientov s HIV-1, HIV-2, aktívnym HBV alebo aktívnym HCV. Pred odberom buniek na výrobu lieku treba pacientov vyšetriť na prítomnosť HIV-1, HIV-2, HBV a HCV a na akékoľvek iné infekčné agensy v súlade s miestnymi usmerneniami.

Pacienti so závažnými hematologickými poruchami

Liek Waskyra sa neskúmal u pacientov s preukázanou myelodyspláziou, cytogenetickými zmenami charakteristickými pre myelodysplastický syndróm a akútnou myeloidnou leukémiou alebo inými závažnými hematologickými poruchami. Liečba liekom Waskyra sa u týchto pacientov neodporúča.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Waskyra u pacientov vo veku < 6 mesiacov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Liek Waskyra je určený len na intravenóznú infúziu.

Pred infúziou lieku Waskyra sa musí potvrdiť, že totožnosť pacienta sa zhoduje so základnými špecifickými informáciami o pacientovi na štítkoch infúzných vakov lieku Waskyra a v sprievodnej dokumentácii. Ak je potrebných viac vakov lieku Waskyra ako jeden, naraz sa má podať infúziou iba jeden vak lieku. Celkový počet infúzných vakov, ktoré sa majú podať, sa tiež musí potvrdiť podľa informácií špecifických pre pacienta v informačnom liste o šarži (LIS) (pozri časť 4.4).

Infúzia lieku Waskyra sa naplánuje tak, aby od poslednej dávky busulfánu uplynulo najmenej 24 hodín (*washout time*).

Načasovanie rozmrazenia a infúzie lieku Waskyra má byť koordinované. Čas začiatku infúzie sa má vopred potvrdiť a nastaviť rozmrazenie tak, aby bol liek Waskyra k dispozícii na infúziu, keď je pacient pripravený. Odporúča sa podať liek Waskyra ihneď po dokončení rozmrazovania, aby sa zachovala životaschopnosť lieku. Podávanie musí byť dokončené do 2 hodín od rozmrazenia.

Podávanie

Liek podávajte ako intravenóznú infúziu cez centrálny venózne katéter. Ak je k dispozícii viac ako jeden vak lieku Waskyra, naraz sa má rozmraziť len jeden vak lieku.

Každý vak sa má podávať rýchlosťou infúzie, ktorá nepresahuje 5 ml/kg/h, približne do 30 minút.

Odporúčaná súprava na podávanie pozostáva zo súpravy na transfúziu krvi vybavenej 200 µm filtrom.

Pacienti majú byť pred infúziou, počas nej a po nej starostlivo sledovaní. Životné funkcie (krvný tlak, srdcová frekvencia a saturácia kyslíkom) a výskyt akýchkoľvek príznakov sa majú kontrolovať každých desať minút počas infúzie a každú hodinu počas 3 hodín po infúzii (pozri časť 4.4).

U pacientov sa má často sledovať kompletný krvný obraz najmenej 6 týždňov po infúzii alebo do obnovenia hematopoézy, a infekcie sa majú liečiť podľa štandardných usmernení a lekárskeho posúdenia (pozri časť 4.4).

Podrobné pokyny na prípravu, podávanie, opatrenia, ktoré je potrebné prijať v prípade náhodnej expozície, a likvidáciu lieku Waskyra, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Predchádzajúca liečba génovou terapiou hematopoetických kmeňových buniek alebo alogénou transplantáciou HSC s dôkazom reziduálnych buniek darcovského pôvodu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Musia sa uplatniť požiadavky na (do)sledovateľnosť bunkových liekov na inovatívnu liečbu. Na zaistenie (do)sledovateľnosti sa názov lieku, číslo šarže a meno liečeného pacienta musia uchovávať po dobu 30 rokov od dátumu expirácie lieku.

Autológne použitie

Liek Waskyra je určený iba na autológne použitie a za žiadnych okolností sa nesmie podávať iným pacientom. Waskyra sa nesmie podať, ak sa informácie na štítkoch lieku a v informačnom liste o šarži (LIS) nezhodujú s totožnosťou pacienta.

Nežiaduce reakcie súvisiace s vekom

Génovú terapiu sa odporúča podávať v mladšom veku. Riziko autoimunity pred génovou terapiou, ako aj riziko neúplného zvratu klinickej autoimunity po génovej terapii, sa zdalo byť vyššie vo vekovej skupine > 5 rokov. Aj u starších pacientov môže byť potrebné dôkladné vyšetrenie na ochorenia, ktoré môžu znamenať vyššie riziko nežiaducich reakcií na kondicionovanie.

Mobilizácia, rituximab a kondicionálne lieky

Pred plánovaním odberu buniek na výrobu je potrebné zvážiť upozornenia a opatrenia týkajúce sa mobilizácie, rituximabu a kondicionálnych liekov.

Komplikácie spojené s centrálnym venóznym katétrom (CVK)

V klinických skúšaní boli hlásené infekcie a krvácanie súvisiace s používaním CVK (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné pozorne sledovať na možné infekcie a komplikácie súvisiace s katétrom.

Precitlivenosť a reakcie súvisiace s infúziou

Je známe, že dimetylsulfoxid (DMSO), jedna z pomocných látok lieku Waskyra, môže spôsobiť závažné reakcie z precitlivosti vrátane anafylaxie. Pacientov je potrebné počas infúzie a po nej pozorne sledovať. Pred začiatkom infúzie, približne každých desať minút počas infúzie a každú hodinu počas 3 hodín po infúzii je potrebné monitorovať vitálne funkcie (krvný tlak, srdcovú frekvenciu a saturáciu kyslíkom) a výskyt akýchkoľvek príznakov.

Pred infúziou je potrebné zabezpečiť, aby celkový objem podaného DMSO zostal < 1 % odhadovaného objemu krvnej plazmy pacienta. Maximálny objem lieku Waskyra, ktorý sa má podať, má preto zostať < 20 % odhadovaného objemu krvnej plazmy pacienta (pozri časť 6.6).

Dlhotrvajúca cytopénia a zlyhanie prijatia

U pacientov sa môžu vyskytnúť závažné cytopénie vrátane závažnej neutropénie, definované ako absolútny počet neutrofilov (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) < 500/μl, ktoré trvajú niekoľko týždňov po kondicionovaní so zníženou intenzitou a infúzii lieku Waskyra. U pacientov je potrebné často sledovať kompletný krvný obraz najmenej 6 týždňov po infúzii alebo do obnovenia hematopoézy a infekcie je potrebné liečiť podľa štandardných usmernení a lekárskeho posúdenia. Podľa lekárskeho posúdenia a praxe zdravotníckeho zariadenia sa má podať podporná transfúzia koncentráta ožiarených červených krviniek a krvných doštičiek.

Zlyhanie prijatia je potenciálne významné riziko definované ako nedosiahnutie absolútneho počtu neutrofilov (ANC) > 500 buniek/μl bez dôkazu obnovenia kostnej drene (t. j. hypocelulárna kostná dreň) do 60. dňa po infúzii lieku Waskyra. V prípade pretrvávajúcej neutropénie sa má začať podávať G-CSF na stimuláciu obnovy kostnej drene alebo skôr na základe lekárskeho posúdenia. Ak napriek použitiu faktora stimulujúceho kolónie granulocytov pretrváva zlyhanie prijatia a neutropénia, odporúča sa podať netransdukované záložné autológne kmeňové bunky.

Prenos infekčných agensov

Hoci sa Waskyra testuje na sterilitu a mykoplasmy, existuje riziko prenosu infekčných agensov. Zdravotnícki pracovníci, ktorí podávajú liek Waskyra, musia preto po liečbe sledovať, či sa u pacientov nevyskytujú prejavy a príznaky infekcií, a v prípade potreby začať vhodnú liečbu.

Sérologické testovanie

Pred mobilizáciou majú byť všetci pacienti vyšetrení na prítomnosť HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV a mykoplazmy, aby sa zaistilo prijatie bunkového zdrojového materiálu na výrobu lieku Waskyra.

Interferencia s testami na HIV

Vzhľadom na obmedzené a krátke úseky rovnakých genetických informácií lentivírusového vektora používaného na vytvorenie lieku Waskyra a HIV, môžu niektoré testy nukleovej kyseliny HIV (*nucleic acid tests*, NAT) poskytnúť falošne pozitívny výsledok.

U pacientov, ktorí dostali liek Waskyra, je preto pravdepodobné, že z dôvodu inzercie provírusu lentivírusového vektora budú mať pozitívny test na HIV prostredníctvom polymerázovej reťazovej reakcie (*polymerase chain reaction*, PCR), čo povedie k falošne pozitívnemu testu na HIV. Pacienti, ktorí dostali liek Waskyra, preto nemajú podstupovať skrining na HIV infekciu testami na báze PCR.

Používanie antiretrovirov

Pacienti nemajú užívať antiretrovírusové lieky najmenej jeden mesiac pred mobilizáciou a najmenej 7 dní po infúzii lieku Waskyra (pozri časť 4.5). Ak pacient po expozícii HIV/HTLV vyžaduje antiretrovírusovú liečbu, začatie liečby liekom Waskyra sa má odložiť, kým sa 6 mesiacov po expozícii neuskutoční test Western blot a test vírusovej záťaže na HIV/HTLV.

Riziko inzerčnej onkogenézy

Po liečbe liekom Waskyra existuje teoretické riziko vzniku leukémie alebo lymfómu. V prípade podozrenia na malignitu alebo jej potvrdenia je potrebné kontaktovať držiteľa rozhodnutia o registrácii, ktorý poskytne podrobné pokyny na odber vzoriek na analýzu miesta integrácie vektora (*integration-site analysis*, ISA) a testovanie klonálnej proliferácie (pozri kontrolný zoznam pre prácu s malignitou a kontaktné údaje držiteľa rozhodnutia o registrácii v edukačných materiáloch).

Darcovstvo krvi, orgánov, tkanív a buniek

Pacienti liečení liekom Waskyra nesmú darovať krvnú plazmu, krv, orgány, tkanivá a bunky na transplantáciu. Tieto informácie sú uvedené v karte pacienta, ktorú musí pacient dostať po liečbe.

Po podaní lieku Waskyra

Po infúzii sa majú dodržiavať štandardné postupy starostlivosti o pacienta po transplantácii HSPC.

Vírusová záťaž cytomegalovírusom (CMV), Epsteinov-Barrovej vírusom (EBV), vírusom herpes simplex-6 (HSV6) a adenovírusom sa bude stanovovať každý týždeň polymerázovou reťazovou reakciou (PCR) z periférnej krvi do +90. dňa. Ak je výsledok opakovane negatívny, interval testovania sa môže po +90. dni predĺžiť. Ak je pacient pozitívny na CMV, podá sa preventívna liečba ganciklovirom, valganciklovirom alebo foskarnetom podľa miestnych noriem.

Preventívna liečba rituximabom sa podá, ak je pacient pred génovou terapiou alebo po nej EBV-pozitívny v prípade opakovaného zvýšenia vírusovej záťaže EBV, podľa miestnych noriem.

Hladina imunoglobulínu G v sére sa má udržiavať na úrovni nad 5 g/l, aby sa predišlo možným infekciám spojeným so závažnou hypogamaglobulinémiou, ktorá je dôsledkom imunodeficiencie súvisiacej s ochorením, podávaním rituximabu a kondicionovaním.

Všetky krvné produkty potrebné po infúzii lieku Waskyra sa majú ožiarit.

Dlhodobé sledovanie

Očakáva sa, že pacienti, ktorí dostanú liek Waskyra, budú zaradení do štúdie po registrácii lieku a majú byť aktívne sledovaní po dobu až 15 rokov po infúzii. Ošetrojúci lekári majú naplánovať ročné klinické hodnotenia (vrátane hematológie, biochémie a sledovania malignity) v súlade so schválenou štúdiou bezpečnosti po registrácii lieku.

Edukačné materiály

Zdravotníckym pracovníkom zapojeným do liečby liekom Waskyra u pacienta s WAS, pacientom a/alebo ich rodičom/opatrovateľom budú poskytnuté edukačné materiály s cieľom uľahčiť zdravotníckym pracovníkom, pacientom a rodičom/opatrovateľom informované rozhodovanie na základe známych prínosov a rizík lieku Waskyra a minimalizovať riziká pre pacientov.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje 3,5 mg sodíka na ml.

U dospelých sa tento obsah môže pohybovať v rozmedzí 35 – 560 mg sodíka na dávku v závislosti od objemu lieku. To zodpovedá 2 až 28 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Teoretický obsah sodíka v lieku v prípade pediatrickej populácie sa môže pohybovať v rozmedzí od 2,3 do 56 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu pre deti, avšak tento percentuálny údaj sa môže líšiť v závislosti od ich telesnej hmotnosti, veku a objemu lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Majú sa vziať do úvahy liekové interakcie medzi liekmi na mobilizáciu a myeloablatívnymi kondicionačnými liekmi.

Pacienti nemajú užívať antiretrovírusové lieky najmenej jeden mesiac pred mobilizáciou až po najmenej 7 dní po infúzii lieku Waskyra (pozri časť 4.4).

Živé očkovacie látky

Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými očkovacími látkami počas liečby liekom Waskyra alebo po nej sa neskúmala. Neodporúča sa očkovať živými vírusovými očkovacími látkami počas 6 týždňov pred podaním kondicionačného lieku na prípravu na liečbu liekom Waskyra, ani po liečbe, kým sa neobnoví imunita po liečbe liekom Waskyra.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o použití lieku Waskyra u gravidných žien. S etuvedigén autotemcelom sa neuskutočnili žiadne štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity na zvieratách.

Pred začiatkom každého mobilizačného cyklu sa musí potvrdiť negatívny tehotenský test v sére a opätovne sa musí potvrdiť pred myeloablatívnym kondicionovaním.

Ženy vo fertilnom veku a muži schopní splodiť dieťa musia používať účinnú metódu antikoncepcie od začiatku mobilizácie až do uplynutia najmenej 6 mesiacov po podaní myeloablatívnej kondicionácie. Prečítajte si tiež súhrn charakteristických vlastností lieku pre lieky na mobilizáciu, premedikáciu a myeloablatívne kondicionačné lieky.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Waskyra vylučuje do ľudského mlieka alebo či sa prenáša na dojčené dieťa. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Dojčenie sa má počas kondicionovania a podávania lieku Waskyra prerušiť z dôvodu možných rizík spojených s kondicionovaním.

Rozhodnutie, či dojsť po liečbe liekom Waskyra sa má prekonzultovať s ošetrovateľom, pričom sa má zvážiť prínos dojčenia pre dieťa v porovnaní s možnými nežiaducimi udalosťami zapríčinenými liekom Waskyra alebo základného ochorenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch lieku Waskyra na fertilitu u ľudí. Účinky na fertilitu samcov a samic sa v štúdiách na zvieratách nehodnotili. K dispozícii sú údaje o riziku neplodnosti pri myeloablatívnej kondicionácii. Preto sa odporúča zvážiť možnosti zachovania fertility, ako je kryokonzervácia spermií alebo vajíčok pred liečbou, ak je to možné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Waskyra nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Musí sa vziať do úvahy účinok mobilizačných liekov a kondicionačných liekov na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Pred liečbou liekom Waskyra sa vykonajú lekárske zákroky, a to odber hematopoetických kmeňových buniek prostredníctvom mobilizácie periférnej krvi pomocou G-CSF s plerixaforom a následnej aferézy, premedikácia rituximabom (monoklonálna protilátka proti CD20) a kondicionovanie so zníženou intenzitou, ktoré sú spojené s určitými rizikami. Pri hodnotení bezpečnosti liečby liekom Waskyra sa má okrem rizík spojených s génovou terapiou vziať do úvahy aj bezpečnostný profil a informácie o liekoch používaných na mobilizáciu periférnej krvi, premedikáciu a kondicionáciu so zníženou intenzitou.

Nežiaduce reakcie sa pripisovali režimu kondicionovania pred liečbou (vrátane mobilizácie/leukaferézy) a podmienkam v mieste podania (infekcia súvisiaca s pomôckou, krvácanie v mieste katétra, ktoré bolo hlásené veľmi často).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť lieku Waskyra sa hodnotila u 28 pacientov s WAS. Medián trvania sledovania bol 5,67 roka (rozsah: 0,37 – 13,26 roka).

Vzhľadom na malú populáciu pacientov neposkytujú nežiaduce reakcie uvedené v nasledujúcej tabuľke úplný pohľad na povahu a frekvenciu týchto udalostí.

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie pripisované mobilizácii/aferéze a premedikácii (G-CSF ± plerixafor, rituximab)

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté
infekcie a nákazy		infekcia zapríčinená rodom <i>Aspergillus</i> chrípka infekcie močových ciest pseudomonádová sepsa aspiračná pneumónia
poruchy krvi a lymfatického systému		anémia
poruchy imunitného systému		precitlivenosť na lieky
poruchy gastrointestinálneho traktu	stomatitída	abdominálna bolesť hemoragická hnačka krvácanie z hornej časti gastrointestinálneho traktu opuch pier
poruchy kože a podkožného tkaniva		erytém
celkové poruchy a reakcie v mieste podania		horúčka

Tabuľka 2 Nežiaduce reakcie pripisované kondicionálnemu režimu so zníženou intenzitou (busulfán a fludarabín)

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté
poruchy krvi a lymfatického systému		neutropénia trombotická mikroangiopatia
poruchy ciev		šok
poruchy gastrointestinálneho traktu	stomatitída	vracanie aftózne vredy
poruchy pečene a žlčových ciest		venookluzívne ochorenie pečene
poruchy kože a podkožného tkaniva		urtikária
celkové poruchy a reakcie v mieste podania		zápal sliznice
laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina pečeňových enzýmov
úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		transfúzna reakcia

Veľmi často hlásené reakcie v mieste podania boli: infekcie súvisiace s pomôckou a krvácanie v mieste katétra.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

O predávkovaní liekom Waskyra nie sú k dispozícii žiadne údaje z klinických skúšaní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: **zatiaľ nepridelená**, ATC kód: **zatiaľ nepridelený**

Mechanizmus účinku

Etuvetidigén autotemcel je *ex vivo* geneticky modifikovaná autológna génová terapia hematopoetických kmeňových a progenitorových buniek CD34⁺. Autológne hematopoetické kmeňové a progenitorové bunky CD34⁺ (HSPC) sú obohatené z mobilizovanej periférnej krvi pacienta a transdukované lentivírusovým vektorom (LVV), ktorý do genómu bunky zavádza jednu alebo viac kópií ľudskej komplementárnej deoxyribonukleovej kyseliny (cDNA) Wiskottovho-Aldrichovho syndrómu (WAS), čím sa geneticky modifikované bunky stávajú schopnými exprimovať funkčný proteín WAS. Po podaní sú geneticky modifikované bunky prijaté a znova osídli hematopoetický kompartment. Tieto geneticky modifikované bunky obsahujúce opravený proteín WAS (WASP) sa diferencujú a produkujú biologicky aktívne lymfoidné a myeloidné progenitory, ktorých potomstvo exprimuje proteín WAS.

Klinická účinnosť

Účinnosť lieku Waskyra sa hodnotila v rámci programu klinického vývoja, ktorý zahŕňa údaje od celkovo 27 pacientov liečených v klinickom skúšaní s čerstvým prípravkom (n = 8), v klinickom skúšaní s kryokonzervovaným prípravkom (n = 10) a pacientov liečených čerstvým prípravkom v rámci programu použitia lieku zo súcitu (*compassionate use program*, CUP) a nemocničných výnimiek (*Hospital Exemptions*, HE), spoločne označovaných ako program rozšíreného prístupu (*Expanded Access Program*, EAP) (HE, n = 3; a CUP, n = 6).

Štúdia OTL-103-4

Hlavný dôkaz účinnosti vychádza z tohto klinického skúšania, v ktorom bolo 10 pacientov liečených etuvetidigén autotemcelom. Všetkých 10 účastníkov absolvovalo aspoň 2 roky sledovania, pričom osem účastníkov absolvovalo 3 roky sledovania. Šesť účastníkov absolvovalo kontrolu v rámci 5-ročného sledovania.

Pacienti boli vhodní, ak mali diagnózu WAS definovanú genetickou mutáciou a aspoň jedno z nasledujúcich kritérií: a) závažná mutácia WAS, b) neprítomná expresia proteínu Wiskottovho-Aldrichovho syndrómu (WASP), c) závažné klinické skóre (klinické skóre Zhu ≥ 3) a nemali k dispozícii žiadneho príbuzného darcu s identickým ľudským leukocytovým antigénom na transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek (HSCT).

Mutácia génu WAS bola klasifikovaná ako závažná u všetkých účastníkov okrem jedného, u ktorého závažnosť mutácie nebola známa. Všetci účastníci mali v anamnéze krvácavé príhody, opakovanú infekciu a kožné ochorenia.

Zo štúdií boli vylúčení pacienti, ktorí mali dysfunkciu koncových orgánov, závažnú aktívnu infekciu nereagujúcu na liečbu alebo iné závažné ochorenie alebo klinický stav, malígnu neopláziu (okrem lokálnej rakoviny kože) alebo dokumentovanú anamnézu dedičného rakovinového syndrómu; myelodyspláziu, cytogenetické zmeny charakteristické pre myelodysplastický syndróm a akútnu myeloidnú leukémiu alebo iné závažné hematologické poruchy.

Zo štúdií boli vylúčení pacienti, ktorí v minulosti podstúpili alogénnu HSCT s dôkazom reziduálnych buniek darcovského pôvodu alebo GT, ako aj pacienti s dokumentovanou infekciou spôsobenou vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV) (pozitívna HIV RNA a/alebo protilátky anti-p24).

Výsledky

Primárny cieľový ukazovateľ

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola anualizovaná miera závažných infekcií od 6 do 18 mesiacov po GT v porovnaní s 1 rokom pred GT a anualizovaná miera stredne závažných a závažných epizód krvácania do 1 roka po GT v porovnaní s 1 rokom pred GT. Miera výskytu udalostí sa odhadovala ako počet udalostí v prepočte na osoboroky pozorovania.

Závažné infekcie: Anualizovaná miera závažných infekcií sa znížila z 2,40 na osoborok pozorovania (*person-year of observation*, PYO) počas 12 mesiacov pred infúziou lieku Waskyra na 0,20 na PYO počas 6 – 18 mesiacov po infúzii lieku Waskyra. Všetky závažné infekcie boli 3. stupňa podľa spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE).

Stredne závažné a závažné epizódy krvácania: Kombinovaná anualizovaná miera výskytu stredne závažných a závažných príhod krvácania sa znížila z 0,90 udalosti na PYO počas 12 mesiacov pred infúziou lieku Waskyra na 0,30 udalosti na PYO počas prvých 12 mesiacov po infúzii lieku Waskyra. V období > 3 roky bola u jedného pacienta hlásená jedna závažná príhoda krvácania (hemoragická hnačka).

Hlavné sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti:

Celkové prežitie: Všetkých 10 účastníkov bolo nažive s mediánom trvania sledovania 5,02 roka (rozsah 2,32 – 5,43 roka).

Anualizovaná miera závažných infekcií a stredne závažných a závažných epizód krvácania 2 a 3 roky po liečbe

Anualizovaná miera závažných infekcií sa znížila z 2,40 na osoborok pozorovania (PYO) počas 12 mesiacov pred infúziou na 0,10 na PYO počas 1 – 2 rokov po infúzii a na 0 počas 2 – 3 rokov po infúzii lieku Waskyra.

Kombinovaná anualizovaná miera výskytu stredne závažných a závažných príhod krvácania sa znížila z 0,90 udalosti na PYO počas 12 mesiacov pred infúziou na 0,20 udalosti na PYO v období 1 – 2 rokov po infúzii lieku Waskyra a 0 udalostí na PYO počas 2 – 3 rokov po infúzii lieku Waskyra.

Integrovaná analýza všetkých liečených pacientov

Na posúdenie celkovej klinickej účinnosti lieku Waskyra sa vykonala integrovaná analýza údajov z dvoch klinických skúšaní (TIGET-WAS a OTL-103-4) a pacientov liečených v rámci EAP. Populácia pre túto analýzu zahŕňa všetkých 27 účastníkov, ktorí boli zaradení a liečení liekom Waskyra.

Charakteristika pacientov

V celkovej populácii pre integrovanú analýzu sa vek účastníkov v čase GT pohyboval v rozsahu od 1,0 roka do 35,1 roka. Osemnásť účastníkov bolo vo veku < 5 rokov a deväť vo veku ≥ 5 rokov, z toho dvaja dospelí, obaja zaradení do EAP. Podľa štúdie bolo vekové rozpätie 1,1 – 12,4 roka v štúdiu TIGET-WAS, 1 – 9 rokov v OTL-103-4 a 1,4 – 35,1 roka v EAP.

Mutácia génu WAS bola klasifikovaná ako závažná u 22 účastníkov a neznáma závažnosť u ďalších piatich účastníkov. Dvadsaťšesť účastníkov malo závažné klinické prejavy WAS so skóre Zhu ≥ 3,0 na začiatku liečby a u jedného účastníka s miernejšími klinickými prejavmi (skóre Zhu 2,0) bola identifikovaná závažná mutácia WAS.

Podávanie lieku Waskyra

Podávané dávky sa pohybovali v rozsahu od 7,0 do 31,0 CD34⁺ buniek 10⁶/kg. Medián dávky v skúšaní TIGET-WAS bol nižší ako v skúšaní OTL-103-4 a EAP. U 5 účastníkov skúšania TIGET-WAS bol zdroj buniek pre liek GT získaný z odberu kostnej drene. Zdrojom CD34⁺ buniek u ostatných pacientov v skúšaní TIGET-WAS a v skúšaní OTL-103-4 a EAP bola mobilizovaná periférna krv, ktorá poskytovala väčší počet buniek.

Výsledky

Primárne cieľové ukazovatele

Primárnymi cieľovými ukazovateľmi integrovanej analýzy boli celkové prežívanie a miera výskytu závažných infekcií a miera výskytu stredne závažných a závažných príhod krvácania.

Celkové prežitie: Celkovo sa dĺžka sledovania u všetkých 26 účastníkov, ktorí prežili, pohybuje v rozsahu od 2,31 do 13,26 roka. Celková 96 % miera prežitia (95 % IS: 82 – 99 %) bola pozorovaná po liečbe liekom Waskyra. Jeden dospelý účastník liečený v rámci EAP zomrel v dôsledku smrteľnej závažnej nežiaducej udalosti (*severe adverse event*, SAE), ktorá nesúvisela s liekom Waskyra.

Závažné infekcie: Anualizovaná miera výskytu závažných infekcií sa znížila z 2,00 udalostí na osoborok pozorovania (PYO) počas 12 mesiacov pred infúziou lieku Waskyra na 0,12 udalostí počas 2 – 3 rokov po infúzii lieku Waskyra.

Stredne závažné a závažné udalosti krvácania: Kombinovaná anualizovaná miera výskytu stredne závažných a závažných udalostí krvácania sa znížila z 2,00 udalostí na osoboroky (PYO) pozorovania počas 12 mesiacov pred GT na 0,16 udalostí na PYO počas 2 – 3 rokov po infúzii lieku Waskyra.

Tabuľka 3: Integrovaná analýza: Anualizovaná miera výskytu závažných infekcií a miera výskytu stredne závažných/závažných udalostí krvácania

Závažné infekcie	Premedikácia (N = 27)	6 – 18 mesiacov (N = 26)	1 – 2 roky (N = 26)	2 – 3 roky (N = 26)
Osoboroky pozorovania	26,99	26,08	25,98	24,97
Počet (%) účastníkov so závažnou infekciou	19 (70,4)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)
Počet závažných infekcií (miera)	54 (2,001)	4 (0,154)	4 (0,154)	3 (0,120)
95 % interval spoľahlivosti miery	1,5033 – 2,6110	0,0418 – 0,3931	0,0419 – 0,3942	0,0248 – 0,3511

Stredne závažné + závažné udalosti krvácania	Premedikácia (N = 27)	0 – 12 mesiacov (N = 27)	1 – 2 roky (N = 26)	2 – 3 roky (N = 26)
Osoboroky pozorovania	26,99	26,35	25,98	24,97
Počet (%) účastníkov s udalťou krvácania	19 (70,4)	10 (37,0)	3 (11,5)	2 (7,7)
Počet udalostí krvácania (miera)	54 (2,001)	21 (0,797)	4 (0,154)	4 (0,160)
95 % interval spoľahlivosti miery	1,5033 – 2,6110	0,4933 – 1,2182	0,0419 – 0,3942	0,0436, 0,4102

Sekundárne koncové ukazovatele

Trvalé a stabilné prijatie buniek s opraveným génom sa pozorovalo od 1 mesiaca po jednorazovom podaní lieku Waskyra a počas celého obdobia sledovania po liečbe u všetkých hodnotených účastníkov (n = 26) s obdobím sledovania v rozmedzí od 2 do 9 rokov po génovej terapii (GT). U všetkých účastníkov sa výrazne zvýšila expresia WASP v trombocytoch a lymfocytoch, zvýšil sa počet trombocytov a zlepšila sa funkčnosť T-buniek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Waskyra je liek na génovú terapiu pozostávajúci z autológnych buniek, ktoré boli geneticky modifikované *ex vivo*. Povaha lieku Waskyra je taká, že konvenčné farmakokinetické štúdie a štúdie absorpcie, distribúcie, metabolizmu a eliminácie nie sú použiteľné.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Vzhľadom na povahu lieku Waskyra nebolo možné použiť štandardné toxikologické hodnotenie a konvenčné štúdie mutagenity, karcinogenity, reprodukčnej a vývojovej toxicity sa neuskutočnili.

Farmakológia, toxikológia a genotoxicita lieku Waskyra sa hodnotili *in vitro* a *in vivo*. Vzhľadom na konštrukciu lentivírusového vektora WAS (LVV) a spoliehanie sa na koexpresiu iných interagujúcich proteínov nie je proteín WAS nadmerne exprimovaný ani pri vysokom počte kópií vektora (VCN). Preto sa nepozorovala žiadna toxicita spôsobená nadmernou expresiou proteínu.

Štúdie toxicity sa vykonali *in vivo* na dvoch rôznych modeloch knokautových myší s WAS, ktorým boli transplantované Lin bunky transdukované pomocou LVV WAS. Tieto štúdie preukázali normálne prijatie, diferenciáciu a výsev lymfoidných tkanív bez nežiaducich klinických prejavov, úmrtnosti a patologických zmien súvisiacich s integráciou LVV WAS. Ani v jednom z týchto modelov sa nevyskytli žiadne toxické účinky ani zvýšenie tumorigenézy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dimetylsulfoxid
chlorid sodný
roztok ľudského albumínu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

6 mesiacov.

Po rozmrazení: maximálne 2 hodiny pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C). V prípade liekov pripravených s koncentráciou 2×10^6 buniek/ml má byť maximálny čas pri izbovej teplote 45 minút.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Infúzne vaky lieku Waskyra sa musia uchovávať v plynnej fáze tekutého dusíka (< -130 °C) a musia zostať zmrazené, kým pacient nie je pripravený na liečbu, aby boli na podanie pacientovi k dispozícii životaschopné bunky.

Infúzne vaky uchovávajúte v kovovej kazete. Vonkajší vak neotvárajte, kým sa liek nerozmrazí. Po rozmrazení opätovne nezmrazujte.

Podmienky na uchovávanie po rozmrazení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

50 ml infúzny vak (vaky) z etylénvinyl-acetátu (EVA) s dvomi dostupnými portami zabalený vo vonkajšom vaku z EVA umiestnenom vo vnútri kovovej kazety.

Waskyra sa odosiela z výrobného zariadenia do skladu v liečebnom centre v kryogénnom kontajneri, ktorý môže obsahovať viac kovových kaziet určených pre jedného pacienta.

Jedna kovová kazeta obsahuje jeden infúzny vak lieku Waskyra.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podávaním lieku

Waskyra sa má v rámci zariadenia prepravovať v uzavretých, nerozbitných, nepriepustných obaloch.

- Tento liek obsahuje geneticky modifikované ľudské krvné bunky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú s liekom Waskyra, musia dodržiavať príslušné preventívne opatrenia (nosiť rukavice, ochranné oblečenie a ochranné okuliare), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných chorôb.
- Liek Waskyra sa musí po celý čas uchovávať pri teplote $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, kým sa obsah vaku nezačne rozmrazovať na infúziu.

Stanovenie dávky, ktorá sa má podať

- Je potrebné dôkladne zvážiť objem infúzie podľa veku a telesnej hmotnosti pacienta. Ak dávka lieku Waskyra na infúziu predstavuje viac ako jeden vak, pred infúziou sa má zabezpečiť, aby bol objem lieku, ktorý sa má podať, v súlade s odporúčaným limitom DMSO, t. j. celkový podaný objem DMSO má zostať $< 1\%$ odhadovaného objemu krvnej plazmy pacienta. Maximálny objem lieku Waskyra, ktorý sa má podať, má preto zostať $< 20\%$ odhadovaného objemu krvnej plazmy pacienta (pozri časť 4.4).

Príprava na infúziu

- Pre jedného pacienta môže byť určených viac infúzných vakov. Každý infúzny vak je umiestnený vnútri vonkajšieho vaku, ktorý je uložený v kovovej kazete.
- Vonkajší infúzny vak sa musí uchovávať vo vnútri kovovej kazety v plynnej fáze tekutého dusíka pri $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, kým nie je pripravený na rozmrazenie a infúziu.
- Skontrolujte všetky infúzne vaky a ubezpečte sa, že žiadnemu infúznemu vaku neuplynul čas použiteľnosti.

Kontrola pred rozmrazením

- Nevyberajte kovovú kazetu z kryogénneho kontajnera a nerozmrazujte liek Waskyra, kým nie je pacient pripravený na infúziu. Načasovanie rozmrazenia infúzných vakov obsahujúcich liek Waskyra a infúzie má byť koordinované. Vopred skontrolujte čas infúzie a upravte čas začiatku rozmrazovania tak, aby bola liečba k dispozícii na infúziu, keď je pacient pripravený.
- Otvorte kovovú kazetu a pred rozmrazením skontrolujte vonkajší vak a infúzny vak, či nie je porušená ich celistvosť. Ak je infúzny vak poškodený, postupujte podľa národných požiadaviek na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu a okamžite kontaktujte držiteľa rozhodnutia o registrácii.
- Pred rozmrazením lieku Waskyra sa musí overiť, či sa totožnosť pacienta zhoduje so špecifickými informáciami o pacientovi uvedenými na štítkoch obalov a v informačnom liste o šarži (LIS). Liek Waskyra je určený výlučne na autológne použitie. Liek Waskyra nerozmrazujte ani ho nepoužite na infúziu, ak sa informácie na štítku infúzneho vaku špecifické pre pacienta nezhodujú s pacientom, pre ktorého je určený. Celkový počet infúzných vakov určených na podanie musí byť potvrdený aj na základe údajov špecifických pre pacienta uvedených v informačnom liste o šarži (LIS).

Rozmrazovanie

- Po opatrnom vybratí z kovovej kazety rozmrazte infúzny vak v uzavretom vonkajšom vaku pri teplote $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ v zariadení na kontrolované rozmrazovanie, kým v infúznom vaku nebude viditeľný žiaden ľad.
- Po dokončení rozmrazovania sa vak musí ihneď vybrať z rozmrazovacieho zariadenia. Odporúča sa podať liek Waskyra ihneď po dokončení rozmrazovania, aby sa zachovala životaschopnosť lieku. Podávanie sa musí ukončiť do 2 hodín od rozmrazenia.

- Vonkajší vak sa má opatrne otvoriť a vybrať infúzny vak, ktorý sa má až do infúzie uchovávať pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C). Infúzny vak jemne postláčajte, aby sa bunky resuspendovali. Obsah infúzneho vaku sa musí skontrolovať, či sa v ňom nenachádzajú zvyšné viditeľné bunkové agregáty. Malé zhluky bunkového materiálu by sa mali rozptýliť jemným ručným miešaním. Vak nepretrepávajte.
- Infúzny vak sa pred infúziou nemá umývať, otáčať, nesmú sa z neho odoberať vzorky a/alebo sa nesmie resuspendovať v novom médiu.
- Waskyra sa nemá ožarovať, pretože ožiarenie by mohlo viesť k inaktivácii lieku.
- Ak je na liečebnú dávku pre pacienta k dispozícii viac ako jeden infúzny vak, ďalší vak sa má rozmraziť až po úplnej infúzii obsahu predchádzajúceho vaku.

Podávanie

- Waskyra sa má podávať ako intravenózna infúzia cez centrálny žilový katéter podľa štandardných postupov pre miesto podania pre lieky bunkovej terapie.
- Odporúčaná súprava na podávanie pozostáva zo súpravy na transfúziu krvi vybavenej 200 µm filtrom.
- Infúzia z každého vaku sa podáva samospádom v priebehu 2 hodín po rozmrazení vrátane každého prerušenia počas infúzie, aby sa zachovala maximálna životaschopnosť lieku.
- Maximálna rýchlosť infúzie je 5 ml/kg/h a infúzia obsahu každého vaku má trvať približne 30 minút.
- Ak je potrebných viac vakov lieku Waskyra ako jeden, naraz sa má rozmraziť len jeden vak lieku.
- Pacienti, ktorí predtým neboli vystavení DMSO, musia byť pozorne sledovaní. Vitálne funkcie (krvný tlak, srdcová frekvencia a saturácia kyslíkom) a výskyt akýchkoľvek príznakov sa majú sledovať po dobu až 3 hodín po infúzii.
- Na konci infúzie vypláchnite všetok liek Waskyra, ktorý zostal v infúznom vaku, a prepláchnite všetky súvisiace hadičky injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa zabezpečilo, že pacient dostane infúziou čo najviac buniek. Je potrebné dôkladne zvážiť objem infúzie v závislosti od veku a telesnej hmotnosti pacienta.

Opatrenia na likvidáciu lieku

- S nepoužitým liekom a všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s liekom Waskyra (tuhý a kvapalný odpad), sa musí zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a musí sa zlikvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.

Náhodné vystavenie sa lieku

- V prípade náhodného vystavenia sa lieku sa musia dodržiavať národné požiadavky na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do kontaktu s liekom Waskyra, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rím
Taliansko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1996/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA
ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením lieku Waskyra na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii musí dohodnúť s príslušným národným orgánom na obsahu a formáte edukačných materiálov pre rodičov/opatrovateľov a zdravotníckych pracovníkov, na podrobnostiach obmedzeného predpisovania liekov a na formulári kontrolovaného prístupu k lieku/súhlasu vrátane komunikačných médií, spôsoboch distribúcie a akýchkoľvek iných aspektoch programu.

Edukačné materiály pre zdravotníckych pracovníkov majú zdravotníckym pracovníkom zdôrazniť dôležité riziká lieku Waskyra s pokynmi, ako minimalizovať riziká vrátane potenciálneho rizika vzniku leukémie/lymfómu alebo malignít solídnych orgánov a potreby monitorovania liečených pacientov na prejavy a príznaky onkogénnej transformácie, leukémie alebo lymfómu alebo malignít solídnych orgánov a potenciálne riziko zlyhania prijatia a upozorniť ich na dôležitosť monitorovania a dlhodobého sledovania.

Pokiaľ ide o rodičov/opatrovateľov, v edukačnom materiáli sa uvádza, aké opatrenia a kedy sa majú prijať a ako kontaktovať svojho odborného lekára v prípade vedľajších účinkov, akýchkoľvek príznakov alebo obáv a ako nahlásiť nežiaduce reakcie lieku a dôležitosť pravidelného a dlhodobého sledovania.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby bol v každom členskom štáte, v ktorom je liek Waskyra uvedený na trh, zavedený systém, ktorého cieľom je kontrolovať prístup k distribúcii lieku nad rámec kontroly zabezpečenej bežnými opatreniami na minimalizáciu rizík.

Pred predpísaním, výrobou, výdajom a použitím lieku musia byť splnené tieto požiadavky:

- Waskyra bude k dispozícii iba v liečebných centrách, kvalifikovaných držiteľom rozhodnutia o registrácii, aby sa zabezpečila sledovateľnosť buniek pacienta a vyrobeného lieku medzi ošetrojúcou nemocnicou a miestom výroby.
- Waskyra sa bude podávať v špecializovanom transplantačnom centre a budú ju podávať lekári, ktorí majú predchádzajúce skúsenosti s liečbou a manažmentom pacientov s Wiskottovým-Aldrichovým syndrómom a s používaním autológnych produktov génovej terapie CD34⁺ *ex vivo*.
- Pred začatím liečby je potrebné vyplniť formulár súhlasu o použití tohto lieku.
- Výber liečebných centier sa bude podľa potreby uskutočňovať v spolupráci s národnými zdravotníckymi orgánmi.
- Zdravotnícki pracovníci budú absolvovať školenie o vzdelávacích/bezpečnostných nástrojoch pre lekárov ako súčasť procesu kvalifikácie centra.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Intervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (PASS): S cieľom ďalej charakterizovať dlhodobú bezpečnosť a účinnosť lieku Waskyra u pacientov vo veku 6 mesiacov a starších s Wiskottovým-Aldrichovým syndrómom (WAS), ktorí majú mutáciu v géne WAS, pre ktorých je vhodná transplantácia hematopoetických kmeňových buniek a nie je k dispozícii vhodný príbuzný darca hematopoetických kmeňových buniek so zodpovedajúcim ľudským leukocytovým antigénom, držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná intervenčnú štúdiu po registrácii a predloží jej výsledky podľa schváleného protokolu.	Záverečná CSR: 31. decembra 2046

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

KOVOVÁ KAZETA

1. NÁZOV LIEKU

Waskyra 2 – 10×10^6 buniek/ml infúzna disperzia
etuvetidigén autotemcel (CD34⁺ bunky)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky.

Každý infúzny vak špecifický pre pacienta obsahuje etuvetidigén autotemcel s koncentráciou autológnej populácie buniek obohatenej o CD34⁺ bunky špecifickej pre šaržu, ktorá obsahuje hematopoetické kmeňové a progenitorové bunky (HSPC), ktoré boli transdukované *ex vivo* prostredníctvom lentivírusového vektora kódujúceho ľudský gén pre Wiskottov-Aldrichov syndróm (WAS).

Každý 10 – 20 ml infúzny vak obsahuje $2 - 10 \times 10^6$ buniek/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež dimetylsulfoxid, roztok ľudského albumínu a chlorid sodný. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia

Jeden infúzny vak s objemom 10 – 20 ml.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Iba na autológne použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Čas použiteľnosti po rozmrazení: 2 hodiny pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C).

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte v mraze (< - 130 °C). Infúzne vaky uchovávajte v kovovej kazete, kým nie sú pripravené na rozmrazenie a podávanie. Vonkajší vak neotvárajte, kým sa nerozmrazí. Po rozmrazení opätovne nezmrazujte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rím
Taliansko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1996/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

DIN:
COI ID:
SEC:
Č. šarže:
ID vaku:

Počet infúzných vakov a buniek CD34⁺ vo vaku pre tohto pacienta je uvedený v informačnom liste o šarži.

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

Neaplikovateľné.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ VAK

1. NÁZOV LIEKU

Waskyra 2 – 10×10^6 buniek/ml infúzna disperzia
etuvetidigén autotemcel (CD34⁺ bunky)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky.

Každý infúzny vak špecifický pre pacienta obsahuje etuvetidigén autotemcel s koncentráciou autológnej populácie buniek obohatenej o CD34⁺ bunky špecifickej pre šaržu, ktorá obsahuje hematopoetické kmeňové a progenitorové bunky (HSPC), ktoré boli transdukované *ex vivo* prostredníctvom lentivírusového vektora kódujúceho ľudský gén pre Wiskottov-Aldrichov syndróm (WAS).

Každý 10 – 20 ml infúzny vak obsahuje $2 - 10 \times 10^6$ buniek/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje tiež dimetylsulfoxid, roztok ľudského albumínu a chlorid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia

Jeden infúzny vak s objemom 10 – 20 ml.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Iba na autológne použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Čas použiteľnosti po rozmrazení: 2 hodiny pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C).

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte v mraze (< - 130 °C). Infúzne vaky uchovávajte v kovovej kazete, kým nie sú pripravené na rozmrazenie a podávanie. Vonkajší vak neotvárajte, kým sa nerozmrazí. Po rozmrazení opätovne nezmrazujte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rím
Taliansko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1996/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

DIN:
COI ID:
SEC:
Č. šarže:
ID vaku:

Počet infúzných vakov a buniek CD34⁺ vo vaku pre tohto pacienta je uvedený v informačnom liste o šarži.

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

Neaplikovateľné.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INFÚZNY VAK

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Waskyra 2 – 10×10^6 buniek/ml infúzna disperzia
etuvetidigén autotemcel (CD34⁺ bunky)
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Čas použiteľnosti po rozmrazení: 2 hodiny pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C).

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Č. šarže:
DIN:
SEC:
ID vaku:
COI ID:

Počet infúzných vakov a buniek CD34⁺ vo vaku pre tohto pacienta je uvedený v informačnom liste o šarži.

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

10 – 20 ml bunkovej disperzie vo vaku.

6. INÉ

Iba na autológne použitie.

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ V INFORMAČNOM LISTE O ŠARŽI
PRILOŽENOM KU KAŽDÉMU BALENIU PRE JEDNÉHO PACIENTA**

1. NÁZOV LIEKU

Waskyra 2 – 10×10^6 buniek/ml infúzna disperzia
etuvetidigén autotemcel (CD34⁺ bunky)

2. LIEČIVO

Autológna populácia buniek obohatená o CD34⁺ bunky, ktorá obsahuje hematopoetické kmeňové a progenitorové bunky (HSPC), ktoré boli transdukované *ex vivo* prostredníctvom lentivírusového vektora kódujúceho ľudský gén Wiskottovho-Aldrichovho syndrómu (WAS).

**3. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
A DÁVKA LIEKU**

INFORMÁCIE O DODANEJ ŠARŽI (ŠARŽIACH)

Balenie obsahuje tieto šarže:

Číslo šarže	ID vaku	Objem infúznej disperzie (ml)	Sila ($\times 10^6$ buniek/ml)	Celkový počet CD34 ⁺ buniek ($\times 10^6$)	Dátum použitelnosti (DD-MM-RRRR)

Celkový počet vakov:

Celkový počet CD34⁺ buniek ($\times 10^6$):

Dodaná dávka (vypočítaná na základe telesnej hmotnosti pacienta v čase odberu buniek) je:
 $\times 10^6$ CD34⁺ buniek/kg

Minimálna odporúčaná dávka lieku Waskyra, ktorá sa má podať, je 7×10^6 CD34⁺ buniek/kg.
V klinických skúšaní sa podávali dávky až 31×10^6 CD34⁺ buniek/kg.

Dávku, ktorá sa má podať infúziou, určuje ošetrojúci lekár na základe celkového počtu dodaných CD34⁺ buniek, telesnej hmotnosti pacienta v čase liečby a skutočnosti, že každý použitý vak sa podáva celý.

Ak je potrebných viac vakov lieku Waskyra ako jeden, pred infúziou sa má zabezpečiť, aby bol objem lieku, ktorý sa má podať, v súlade s odporúčaným **limitom DMSO**, t. j. celkový podaný objem DMSO má ostať < 1 % odhadovaného objemu krvnej plazmy pacienta.

Maximálny objem lieku Waskyra, ktorý sa má podať, má preto zostať < 20 % odhadovaného objemu krvnej plazmy pacienta.

4. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

5. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Uchovajte tento dokument a majte ho k dispozícii pri príprave na podanie lieku Waskyra.

Iba na autológne použitie.

6. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

POKYNY NA UCHOVÁVANIE A POUŽÍVANIE

Uchovávajte a prepravujte v mraze (< -130 °C). Infúzne vaky uchovávajte v kovovej kazete, kým nie sú pripravené na rozmrazenie a podávanie. Vonkajší vak neotvárajte, kým sa nerozmrazí. Po rozmrazení opätovne nezmrazujte.

Čas použiteľnosti: 6 mesiacov pri teplote < -130 °C. Čas použiteľnosti po rozmrazení: 2 hodiny pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C).

7. DÁTUM EXSPIRÁCIE A ĎALŠIE ŠPECIFICKÉ INFORMÁCIE TÝKAJÚCE SA ŠARŽE

Informácie sú uvedené v tabuľke v časti 3 vyššie.

8. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

9. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

COI ID:

Hmotnosť pri prvom odbere (kg):

DIN:

SEC:

10. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rím

Taliansko

11. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1996/001

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre pacienta alebo opatrovateľa

Waskyra 2 – 10×10^6 buniek/ml infúzna disperzia etuvetidigén autotemcel

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám (alebo vášmu dieťaťu) bude podaný tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Lekár alebo zdravotná sestra vám dá kartu pacienta, ktorá obsahuje dôležité bezpečnostné informácie o vašej liečbe liekom Waskyra. Kartu si pozorne prečítajte a dodržiavajte pokyny, ktoré sú v nej uvedené.
- Kartu pacienta majte vždy pri sebe a vždy ju ukážte lekárovi alebo zdravotnej sestre, keď ich navštívite, alebo ak pôjdete do nemocnice.
- Informácie v tejto písomnej informácii sú určené vám alebo vášmu dieťaťu – v písomnej informácii sa však uvádza len „vám“.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Waskyra a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Waskyra
3. Ako sa Waskyra vyrába a podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Waskyra
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Waskyra a na čo sa používa

Waskyra je liek génovej terapie, ktorý obsahuje liečivo etuvetidigén autotemcel. Liek génovej terapie pôsobí tak, že do tela dodá gén na opravu genetickej chyby. Tento liek je vyrobený špeciálne pre vás, z vašich vlastných krvotvorných buniek.

Waskyra sa používa na liečbu závažného ochorenia nazývaného Wiskottov-Aldrichov syndróm (WAS) u ľudí vo veku 6 mesiacov a starších, ktorí majú mutáciu v géne WAS, pre ktorých je vhodná transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (KKB) a neexistuje vhodný darca krvotvorných kmeňových buniek na transplantáciu spomedzi členov rodiny. Krvotvorné kmeňové bunky sú nezrelé bunky, z ktorých sa môžu vyvinúť všetky typy krvných buniek vrátane bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek (zložiek, ktoré pomáhajú zrážaniu krvi).

Ľudia s WAS majú mutáciu (zmenu) v géne, ktorý poskytuje pokyny na tvorbu bielkoviny WAS. Bielkovina WAS pomáha bielym krvinkám pohybovať sa a správne fungovať v boji proti infekciám a pomáha správne vytvárať krvné doštičky, ktoré zastavujú krvácanie. Mutácia v géne vedie k chýbajúcej alebo chýbajúcej bielkovine WAS. To môže viesť k život ohrozujúcim komplikáciám, ako sú epizódy krvácania a infekcie.

Waskyra sa pripravuje s použitím vašich vlastných krvotvorných kmeňových buniek, ktoré sú upravené v laboratóriu pomocou vírusu. Tento vírus bol upravený tak, aby sa nemohol šíriť v tele, ale aby mohol do krvotvorných kmeňových buniek doručiť správnu kópiu génu WAS. Upravené

krvotvorné kmeňové bunky sa pacientovi podávajú infúziou (kvapkaním) a dokážu vytvoriť krvné bunky schopné produkovať bielkovinu WAS, čo by malo viesť k zlepšeniu ochorenia.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako liek Waskyra pôsobí alebo prečo vám bol tento liek predpísaný, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný liek Waskyra

Liek Waskyra vám nesmie byť podaný

- ak ste alergický na ktorúkoľvek zo zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, požiadajte o radu svojho lekára;
- ak ste v minulosti podstúpili génovú terapiu vyrobenú z krvotvorných kmeňových buniek alebo alogénnu transplantáciu KKB s dôkazom zvyškových buniek darcovského pôvodu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám bude podaný liek Waskyra

Lekár:

- Skontroluje vaše pľúca, srdce, obličky, pečeň, mozog, kožu, štítnu žľazu, ako aj vitálne hodnoty, napríklad krvný tlak. Pred liečbou je potrebné vykonať všeobecné lekárske vyšetrenie.
- Skontroluje prejavy infekcie. Predtým, ako vám bude podaný liek Waskyra, treba vylíčiť akúkoľvek infekciu.
- Vykoná testy na hepatitídu B, hepatitídu C, ľudský lymfotropný vírus T-buniek (*human T-cell lymphotropic virus*, HTLV), HIV alebo na infekciu spôsobenú mykoplazmami. Ak máte aktívnu infekciu spôsobenú niektorým z týchto pôvodcov, vaša liečba liekom Waskyra sa môže odložiť alebo pozastaviť.
- Vyšetří vašu kostnú dreň, aby sa uistil, že nemáte prejavy leukémie alebo myelodysplázie (ochorenie, keď vaša kostná dreň nevytvára dostatok zdravých krviniek alebo krvných doštičiek). Ak máte prejavy týchto ochorení, môžu vám zabrániť podstúpiť liečbu liekom Waskyra.

Pred liečbou liekom Waskyra

- Pred podaním sa liek Waskyra testuje, aby sa uistilo, že neobsahuje infekčné mikroorganizmy, pretože existuje teoretické riziko infekcie. Lekári a zdravotné sestry budú počas infúzie sledovať, či sa neobjavia prejavy infekcie, ako je horúčka, zimnica, potenie, únava, bolesť hrdla atď., a v prípade potreby poskytnú liečbu. Ak sa u vás takéto prejavy a príznaky vyskytnú, poraďte sa so svojím lekárom.

Ked' vám je podaný liek Waskyra

- Informácie o biologických liekoch (vytvorených z buniek), ako je Waskyra, sa musia v nemocnici uchovávať po dobu 30 rokov. Uchovávané informácie budú obsahovať vaše meno a číslo šarže lieku Waskyra, ktorý ste dostali.

Po liečbe liekom Waskyra

- Po podaní lieku Waskyra vás budú pravidelne sledovať pomocou krvných testov. Bude to zahŕňať meranie protilátok v krvi, známych ako *imunoglobulíny*. Ak je hladina imunoglobulínov nízka, možno budete potrebovať náhradnú (substitučnú) liečbu imunoglobulínmi. Váš lekár sa o tom s vami v prípade potreby porozpráva.

- Na predchádzanie a liečbu infekcií možno dostanete antiinfektíva (proti baktériám, plesniam, vírusom), najmä počas neutropenického obdobia po kondicionácii. Počas hospitalizácie sa musia dodržiavať opatrenia na kontrolu infekcií a izolačné postupy podľa miestnych noriem.
- Vírusová záťaž cytomegalovírusom, Epsteinov-Barrovej vírusom, vírusom herpes simplex a adenovírusom sa bude stanovovať každý týždeň v periférnej krvi do +90. dňa. Ak je výsledok opakovane negatívny, interval testovania sa môže po +90 predĺžiť. dni. Ak ste pozitívny na cytomegalovírus, bude vám podľa miestnych noriem podaná preventívna liečba ganciklovírom, valganciklovírom alebo foskarnetom.
- Môže sa u vás prejaviť závažné zníženie počtu buniek v krvi, vrátane závažného zníženia počtu neutrofilov počas niekoľkých týždňov po kondicionácii a infúzii lieku Waskyra. Preto je u vás potrebné často sledovať kompletný krvný obraz najmenej 6 týždňov po infúzii alebo do obnovenia krvotvorby a infekcie liečiť podľa štandardných postupov a lekárskeho posúdenia. Ak pociťujete únavu a slabosť, máte infekcie a ľahko sa vám tvoria modriny a krvácate, poraďte sa so svojim lekárom. Podľa lekárskeho posúdenia a praxe zdravotníckeho zariadenia sa má podať podporná transfúzia koncentrátu ožiarených červených krviniek a krvných doštičiek.
- Zlyhanie prijatia je potenciálne dôležitým rizikom po infúzii lieku Waskyra. V prípade pretrvávajúceho poklesu počtu neutrofilov, alebo aj skôr na základe lekárskeho posúdenia, sa má začať podávať rastový faktor (faktor stimulujúci kolónie granulocytov) na stimuláciu obnovy kostnej drene. Ak napriek použitiu faktora stimulujúceho kolónie granulocytov pretrváva zlyhanie prijatia a nízky počet neutrofilov, odporúča sa podať netransdukované záložné autológne kmeňové bunky.
- Po liečbe vás môžu požiadať, aby ste boli sledovaný po dobu až 15 rokov na lepšie porozumenie dlhodobých účinkov lieku Waskyra.
- Ak potrebujete transfúziu krvi pred podaním lieku Waskyra a po jeho podaní, krvné produkty, ktoré vám budú podané, je potrebné ožiarit. To znamená, že sa zníži počet bielych krviniek, nazývaných lymfocyty, aby sa minimalizovalo riziko reakcie na transfúziu. Lekár bude sledovať, či sa u vás nevyskytne nejaká reakcia na transfúziu krvi.
- Vloženie nového génu do kmeňových buniek by mohlo prispieť k riziku vzniku rakoviny krvi, ako je leukémia (rakovina bielych krviniek) a lymfóm (rakovina lymfocytov, bielych krviniek, ktoré sa podieľajú na obrane organizmu). Hoci v doterajších klinických skúšaníach sa to nepreukázalo, vzhľadom na povahu lieku je to možné. Po liečbe vás bude lekár sledovať, či sa u vás neobjavia nejaké prejavy leukémie alebo lymfómu alebo malignity solídnych orgánov.
- Waskyra sa pripravuje s použitím častí vírusu, ktoré boli zmenené tak, aby nemohli spôsobiť infekciu. To môže spôsobiť falošne pozitívny výsledok testu na HIV. V prípade potreby možno na vylúčenie infekcie HIV použiť špecifickejšie testy.
- Liečivo v lieku Waskyra sa môže dočasne vylučovať krvou, semenom, materským mliekom alebo telesnými odpadovými látkami. Po liečbe liekom Waskyra preto nebudete môcť darovať krv, zložky krvi (plazmu), orgány, tkanivá alebo bunky.

Ked' sa liečba liekom Waskyra nemôže dokončiť

Výroba lieku Waskyra nemusí byť úspešná, ak množstvo kmeňových buniek získaných z vašej krvi nie je dostatočné alebo ak sa vyskytnú ťažkosti pri príprave lieku po získaní kmeňových buniek. V takom prípade vás môžu požiadať o zopakovanie odberu kmeňových buniek, ak je to možné, alebo vám ponúknu inú liečbu.

Pred podaním lieku Waskyra sa podá kondicionačný liek na odstránenie buniek z kostnej drene a poskytnutie priestoru pre kmeňové bunky s upraveným génom v lieku Waskyra, aby sa mohli uchytiť (*prijat'*) v kostnej dreni.

Ak sa Waskyra nemôže po podaní kondicionačného lieku podať alebo ak sa upravené kmeňové bunky vo vašom tele neprijmú, lekár vám môže podať infúziu záchranných buniek z predtým odobratej záložnej vzorky (pozri tiež časť 3 „*Ako sa Waskyra podáva*“). V záchranných bunkách nie je pridaný funkčný gén *WAS* a nebudú vytvárať bielkovinu WAS. Pre ďalšie informácie sa obráťte na svojho lekára.

Bezpečnosť a účinnosť lieku Waskyra u pacientov mladších ako 6 mesiacov neboli stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje a Waskyra sa nemôže podávať pacientom mladším ako 6 mesiacov.

Iné lieky a Waskyra

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, **povedzte to svojmu lekárovi**.

- Najmenej jeden mesiac pred podaním mobilizačných liekov alebo odobratím krvných vzoriek až do najmenej 7 dní po infúzii lieku Waskyra by ste nemali užívať žiadne lieky na infekciu HIV, pretože tieto lieky by mohli ovplyvniť tvorbu a skoré fungovanie lieku Waskyra.
- Počas 6 týždňov pred podaním kondicionačného lieku na prípravu liečby liekom Waskyra a ani po liečbe vám nesmú byť podané očkovacie látky nazývané **živé očkovacie látky**, pretože sa váš imunitný systém (obranný systém organizmu) zotavuje.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Waskyra nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Tehotenstvo a dojčenie

Táto liečba sa nesmie podávať počas tehotenstva kvôli možným účinkom kondicionačného lieku. Účinky lieku Waskyra u tehotných žien nie sú známe. O tehotenstve po podaní lieku Waskyra sa poraďte so svojím lekárom.

Ak po liečbe liekom Waskyra otehotníte alebo si myslíte, že môžete byť tehotná, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, pred začatím mobilizácie a podávania kondicionačných liekov absolvujete tehotenský test, aby ste sa uistili, že nie ste tehotná.

Antikoncepcia u mužov a žien

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, alebo muž schopný splodiť dieťa, musíte používať účinnú metódu antikoncepcie (ochranu pred nežiaducim tehotenstvom) od začiatku mobilizačnej liečby a najmenej 6 mesiacov po podaní lieku Waskyra. O vhodných metódach antikoncepcie sa poraďte so svojím lekárom .

Dojčenie

Dojčenie sa má počas kondicionovania prerušiť kvôli možným účinkom kondicionačného lieku. Nie je známe, či zložky lieku Waskyra môžu prechádzať do materského mlieka.

Váš lekár sa s vami porozpráva o prínose dojčenia pre vaše dieťa v porovnaní s možnými rizikami liečby.

Plodnosť u mužov a žien

Po podaní kondicionačného lieku možno nebudete môcť otehotnieť alebo splodiť dieťa. Pred liečbou by ste sa mali poradiť so svojim lekárom o tom, aké možnosti pre vás existujú. Môžu zahŕňať uskladnenie reprodukčného materiálu (napríklad vajíčok, spermií) na neskoršie použitie.

Waskyra obsahuje sodík a dimetylsulfoxid (DMSO)

Tento liek obsahuje 35 – 560 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej dávke. To sa rovná 2 % až 28 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Odporúčaný maximálny príjem sodíka u dospelých (2 g/deň) sa má u detí upraviť smerom nadol na základe ich energetických požiadaviek v porovnaní s dospelými.

Tento liek obsahuje 55 mg/ml DMSO (látka používaná na konzervovanie zmrazených buniek), ktorý môže spôsobiť náhle, závažné alergické reakcie. Lekár alebo zdravotná sestra vás musia počas infúzie a každú hodinu počas 3 hodín po infúzii pozorne sledovať, či sa u vás neobjavia nejaké reakcie.

3. Ako sa Waskyra vyrába a podáva

Keďže Waskyra sa vyrába z vašich vlastných krvotvorných kmeňových buniek, približne 2 až 3 mesiace pred liečbou vám bude odobratá krv na prípravu lieku. Kmeňové bunky sa môžu získať z vašej krvi, ktorá sa odoberá zo žily. Pre ďalšie informácie sa obráťte na svojho lekára.

Keď sa kmeňové bunky získavajú z krvi:

- Predtým, ako vám bude podaný liek Waskyra, vám budú podané dva druhy liekov:
 - **mobilizačný liek** na presun krvotvorných kmeňových buniek z kostnej drene do krvného obehu,
 - **kondicionálne lieky**, aby sa v kostnej dreni vytvorilo miesto pre nové kmeňové bunky, ktoré vám budú podané.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa pre tieto lieky.

(Ďalšie informácie o týchto liekoch vrátane možných vedľajších účinkov nájdete v časti 3 „Ako sa Waskyra vyrába a podáva“ a v časti 4 „Možné vedľajšie účinky“).

- Odber krvotvorných kmeňových buniek sa uskutoční z dočasne zavedeného centrálného žilového katétra. Centrálny žilový katéter je tenká, ohybná hadička, ktorú lekár zavedie do veľkej žily, aby získal prístup k vášmu krvnému obehu. Pred začatím kondicionačnej liečby vám bude zavedený ďalší katéter, ktorý umožní infúziu lieku Waskyra a iných liekov a odber krvi na vyšetrenie. Pri zavedení katétra sa môžu vyskytnúť vedľajšie účinky, ako sú infekcie a krvácanie, hoci sa nevyskytnú u každého. Lekár a zdravotné sestry budú sledovať prípadné komplikácie.
- Najprv vám bude podaný takzvaný „mobilizačný“ liek na presun krvotvorných kmeňových buniek z kostnej drene do krvného obehu (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“).
- Krvotvorné kmeňové bunky sa potom môžu zhromaždiť prístrojom, ktorý oddeľuje zložky krvi (*prístroj na aferézu*). Zhromaždenie dostatočného množstva krvotvorných kmeňových buniek na výrobu lieku Waskyra môže trvať dlhšie ako 1 deň.

Kmeňové bunky odobraté z krvi sa rozdelia na:

- **záložnú vzorku**, ktorá bude zmrazená a uskladnená a podá sa ako záchranné kmeňové bunky, ak liek Waskyra nie je možné podať alebo neúčinkuje (pozri „*Ked' sa liečba liekom Waskyra nemôže dokončiť*“ v časti 2),
- **liečebnú vzorku**, ktorá sa odošle výrobcovi na výrobu lieku Waskyra vložením funkčnej kópie génu WAS do kmeňových buniek vo vzorke.

Ako vám bude podaný liek Waskyra

- Liek Waskyra bude podaný v špecializovanom liečebnom centre lekármi, ktorí sú vyškolení na používanie tohto typu lieku.
- Liek Waskyra sa podáva kvapkaním (infúziou) do žily (intravenózne) cez centrálny žilový katéter. Je možné, že sa podá viac ako jeden vak lieku.
- Lekári skontrolujú, či sú všetky infúzne vaky lieku Waskyra označené údajmi, potvrdzujúcimi, že boli vyrobené z vašej vlastnej vzorky.
- Liečba liekom Waskyra je jednorazová. Nebude vám znova podaná.

Kedy	Čo sa deje	Prečo
Približne 2 mesiace pred infúziou lieku Waskyra	Mobilizačné lieky sa podávajú podkožnou injekciou počas 4 až 6 dní.	Na presun krvotvorných kmeňových buniek z kostnej drene do krvného obehu.
Približne 2 mesiace pred infúziou lieku Waskyra	Mobilizovaná krv sa odoberie do 2 až 3 dní.	Na získanie krvotvorných kmeňových buniek na výrobu lieku Waskyra. Časť odobratých kmeňových buniek sa bude uchovávať oddelene, aby v prípade potreby slúžili ako záchranné bunky.
Približne 3 týždne pred infúziou lieku Waskyra	Liek nazývaný rituximab sa podáva jednorazovo do žily cez katéter.	Na zníženie počtu bielych krviniek vytvárajúcich protilátky namierené proti vášmu telu a na pomoc pri vytváraní buniek s opraveným génom po infúzii lieku Waskyra.
5 dní pred infúziou lieku Waskyra	Dva kondicionálne lieky (busulfán a fludarabín) sa podávajú 2 – 3 dni v nemocnici cez katéter do žily.	Na prípravu kostnej drene na liečbu. Tieto lieky ničia bunky v kostnej dreni, aby mohli byť nahradené bunkami s opraveným génom v lieku Waskyra.
15 až 30 minút pred infúziou lieku Waskyra	Môže sa podať liek nazývaný antihistaminikum.	Na podporu prevencie alergickej reakcie na infúziu.
Začiatok infúzie lieku Waskyra	Waskyra sa podáva kvapkaním (infúziou) do žily. Podávanie sa uskutoční v nemocnici a podávanie každého infúzneho vaku bude trvať asi 30 minút. Počet vakov sa líši podľa pacienta.	Na vstreknutie kmeňových buniek obsahujúcich správny gén WAS do krvného obehu, ktorý ich dopraví do vašej kostnej drene.

Po infúzii lieku Waskyra	V nemocnici zostanete približne 4 – 8 týždňov.	Na zotavenie. Budú vás sledovať, aby skontrolovali, či liečba účinkuje, a akékoľvek vedľajšie účinky sa môžu liečiť, kým sa lekár nepresvedčí, že je bezpečné, aby ste opustili nemocnicu.
--------------------------	--	--

4. Možné vedľajšie účinky

Počas klinických skúšaní vykonaných s liekom Waskyra neboli samotnému lieku pripísané žiadne vedľajšie účinky. Postupy a lieky potrebné na podanie lieku v kombinácii s vaším ochorením však môžu spôsobiť vedľajšie účinky, hoci sa nevyskytnú u každého.

Závažné vedľajšie účinky – okamžite vyhľadajte lekársku pomoc

Ak spozorujete niektorý z nasledujúcich príznakov (môžu byť závažné), okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:

Kombinácia niekoľkých z nasledujúcich príznakov: horúčka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), zimnica, kašeľ, dýchavičnosť, zrýchlený tep srdca, zmätenosť, pocit celkovej nevoľnosti. Môže to poukazovať na závažné infekcie (vrátane infekcie zapríčinennej rodom *Aspergillus*), sepsu (vrátane sepsy spôsobenej rodom *Pseudomonas*) alebo aspiračnú pneumóniu – okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Nezvyčajná tvorba modrín alebo krvácanie, bledá koža, extrémna únava, zmätenosť, znížené močenie alebo opuch nôh/členkov môžu poukazovať na prítomnosť krvných zrazenín v malých krvných cievach, tzv. trombotickú mikroangiopatiu – urýchlene vyhľadajte lekársku pomoc.

Kombinácia bolesti žalúdka/brucha, opuchu, náhleho prírastku telesnej hmotnosti, zožltnutia kože alebo očí (žltáčka) a tmavého moču naznačuje závažné ochorenie pečene (venookluzívne ochorenie pečene), ktoré sa môže vyskytnúť po podaní kondicionálnych liekov – ihneď kontaktujte lekára.

Krvácanie z hornej časti tráviaceho traktu: vracanie krvi alebo hmoty, ktorá vyzerá ako kávová usadenina; čierna, dechtová stolica; pocit na omdlenie alebo závraty – okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Závažné reakcie z precitlivenosti (alergické reakcie), ktoré môžu zahŕňať šok: vyrážku alebo žihľavku, svrbenie, sčervenanie, opuch pier, tváre, jazyka alebo hrdla, sipot alebo ťažkosti s dýchaním, závraty alebo mdloby – urýchlene vyhľadajte lekársku pomoc.

Reakcia na transfúziu (počas transfúzie alebo po nej): horúčka alebo zimnica, dýchavičnosť, bolesť na hrudníku/chrbte, tmavý moč – okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Ďalšie vedľajšie účinky (uvedené podľa častosti výskytu, zoradené od najčastejších)

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)
stomatitída (bolestivosť alebo vrede v ústach)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
chrípka
infekcie močových ciest
neutropénia (nízky počet bielych krviniek)
anémia (nízky počet červených krviniek)
bolesť brucha
hnačka, hemoragická hnačka (krvavá hnačka)

vracanie
žihľavka
šok
opuch pier
aftózny vred (vredy v ústach)
erytém (začervenanie kože)
pyrexia (horúčka)
zápal sliznice (zápal sliznice úst, nosa/hrdla alebo čriev)
zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (zvýšená hladina pečeňových enzýmov pozorovaná v krvných testoch)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Waskyra

Tieto informácie sú určené len pre lekárov.

Tento liek sa bude podávať v nemocnici. Nemocnica je preto zodpovedná za správne uchovávanie lieku pred používaním a počas jeho používania, ako aj za jeho správnu likvidáciu.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítkoch vonkajšieho obalu a infúzneho vaku.

Nepoužívajte tento liek, ak je infúzny vak poškodený alebo presakuje.

Uchovávajte pri teplote $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Liek nerozmrazujte, kým nie je pripravený na podanie. Po rozmrazení ho uchovávajte pri izbovej teplote ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) a použite do 2 hodín. V prípade liekov pripravených s koncentráciou 2×10^6 buniek/ml má byť maximálny čas pri izbovej teplote 45 minút. Opätovne nezmrazujte.

Infúzne vaky uchovávajte v kovovej kazete až do rozmrazenia.

Vonkajší vak neotvárajte, kým sa liek nerozmrazí.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Waskyra obsahuje

Liečivo je etuvetidigén autotemcel a pozostáva z vašich vlastných kmeňových buniek, ktoré obsahujú funkčné kópie génu WAS.

Každý infúzny vak lieku Waskyra špecifický pre pacienta obsahuje $2 - 10 \times 10^6$ buniek/ml populácie buniek obohatenej o životaschopné CD34⁺ bunky s koncentráciou špecifickou pre šaržu.

Ďalšie zložky sú dimetylsulfoxid (DMSO), chlorid sodný a roztok ľudského albumínu (pozri časť 2 „Waskyra obsahuje sodík a DMSO“).

Tento liek obsahuje geneticky upravené ľudské krvné bunky.

Ako vyzerá Waskyra a obsah balenia

Infúzna disperzia lieku Waskyra je číra až mierne zakalená, bezfarebná až žltá alebo ružová disperzia buniek.

Liek Waskyra sa dodáva v 50 ml infúznom vaku (infúzných vakoch) z etylénvinyl-acetátu (EVA) obsahujúcim 10 – 20 ml infúznej disperzie. Každý infúzny vak s dvomi dostupnými portami je zabalený vo vonkajšom EVA vaku umiestnenom v kovovej kazete.

Liek Waskyra sa odosiela z výrobného miesta do skladu v liečebnom centre v kryogénnom kontajneri, ktorý môže obsahovať viac kovových kaziet určených pre jedného pacienta. Jedna kovová kazeta obsahuje jeden infúzny vak lieku Waskyra.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rím
Taliansko

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Je dôležité, aby ste si pred podaním lieku Waskyra prečítali celý popis postupu.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podávaním lieku

Liek Waskyra sa má v rámci zariadenia prepravovať v uzavretých, nerozbitných, nepriepustných obaloch.

- Tento liek obsahuje geneticky modifikované ľudské krvné bunky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú s liekom Waskyra, musia dodržiavať príslušné preventívne opatrenia (nosiť rukavice, ochranné oblečenie a ochranné okuliare), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných chorôb.

- Liek Waskyra sa musí po celý čas uchovávať pri teplote $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, kým sa obsah vaku nezačne rozmrazovať na infúziu.
- Celkový počet infúzných vakov, ktoré sa majú podať, sa tiež musí potvrdiť podľa informácií špecifických pre pacienta v informačnom liste o šarži (LIS).

Stanovenie dávky, ktorá sa má podať

- Je potrebné dôkladne zvážiť objem infúzie podľa veku a telesnej hmotnosti pacienta. Ak dávka lieku Waskyra na infúziu predstavuje viac ako jeden vak, pred infúziou sa má zabezpečiť, aby bol objem lieku, ktorý sa má podať, v súlade s odporúčaným limitom DMSO, t. j. celkový podaný objem DMSO má zostať $< 1\%$ odhadovaného objemu krvnej plazmy pacienta. Maximálny objem lieku Waskyra, ktorý sa má podať, má preto zostať $< 20\%$ odhadovaného objemu krvnej plazmy pacienta.

Príprava na infúziu

- Pre jedného pacienta môže byť určených viac infúzných vakov. Každý infúzny vak je umiestnený vo vnútri vonkajšieho vaku, ktorý je uložený v kovovej kazete.
- Vonkajší infúzny vak sa musí uchovávať vo vnútri kovovej kazety v plynnej fáze tekutého dusíka pri $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, kým nie je pripravený na rozmrazenie a infúziu.
- Skontrolujte všetky infúzne vaky a pomocou priloženého informačného listu o šarži sa ubezpečte, že žiadnemu infúznemu vaku neuplynul čas použiteľnosti.

Kontrola pred rozmrazením

- Nevyberajte kovovú kazetu z kryogénneho kontajnera a nerozmrazujte liek Waskyra, kým nie je pacient pripravený na infúziu. Načasovanie rozmrazenia infúzných vakov obsahujúcich liek Waskyra a infúzie má byť koordinované. Vopred skontrolujte čas infúzie a upravte čas začiatku rozmrazovania tak, aby bol liek Waskyra k dispozícii na infúziu, keď je príjemca pripravený.
- Otvorte kovovú kazetu a pred rozmrazením skontrolujte vonkajší vak a infúzny vak, či nie je porušená ich celistvosť. Ak je infúzny vak poškodený, postupujte podľa národných požiadaviek na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu a okamžite kontaktujte držiteľa rozhodnutia o registrácii.
- Pred rozmrazením lieku Waskyra sa musí overiť, či sa totožnosť pacienta zhoduje so špecifickými informáciami o pacientovi uvedenými na štítkoch obalov. Liek Waskyra je určený len na autológne použitie. Liek Waskyra nerozmrazujte ani ho nepoužite na infúziu, ak sa informácie na štítku infúzneho vaku špecifické pre pacienta nezhodujú s pacientom, pre ktorého je určený.

Rozmrazovanie

Po opatrnom vybratí z kovovej kazety rozmrazte infúzny vak v uzavretom vonkajšom vaku pri teplote $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ v zariadení na kontrolované rozmrazovanie, kým v infúznom vaku nebude viditeľný žiaden ľad.

- Po dokončení rozmrazovania sa vak musí ihneď vybrať z rozmrazovacieho zariadenia. Odporúča sa podať liek Waskyra ihneď po dokončení rozmrazovania, aby sa zachovala životaschopnosť lieku.
- Vonkajší vak sa má opatrne otvoriť a vybrať infúzny vak, ktorý sa má až do infúzie uchovávať pri izbovej teplote ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$).

- Infúzny vak jemne postláčajte, aby sa bunky resuspendovali. Obsah infúzneho vaku sa musí skontrolovať, či sa v ňom nenachádzajú zvyšné viditeľné bunkové agregáty. Malé zhluky bunkového materiálu by sa mali rozptýliť jemným ručným miešaním. Vak nepretrepávajte.
- Infúzny vak sa pred infúziou nemá umývať, otáčať, nesmú sa z neho odoberať vzorky a/alebo sa nesmie resuspendovať v novom médiu.
- Waskyra sa nemá ožarovať, pretože ožiarenie by mohlo viesť k inaktivácii lieku.
- Ak je na liečebnú dávku pre pacienta k dispozícii viac ako jeden infúzny vak, ďalší vak sa má rozmraziť až po úplnej infúzii obsahu predchádzajúceho vaku.

Podávanie

- Waskyra sa má podávať ako intravenózna infúzia cez centrálny žilový katéter podľa štandardných postupov pre lieky bunkovej terapie špecializovaného liečebného centra.
- Odporúčaná súprava na podávanie pozostáva zo súpravy na transfúziu krvi vybavenej 200 µm filtrom.
- Infúzia z každého vaku sa podáva samospádom v priebehu 2 hodín po rozmrození vrátane každého prerušenia počas infúzie, aby sa zachovala maximálna životaschopnosť lieku.
- Maximálna rýchlosť infúzie je 5 ml/kg/h a infúzia obsahu každého vaku má trvať približne 30 minút.
- Ak je potrebných viac vakov lieku Waskyra ako jeden, naraz sa má rozmraziť iba jeden vak lieku.
- Pacienti, ktorí predtým neboli vystavení DMSO, musia byť pozorne sledovaní. Vitálne funkcie (krvný tlak, srdcová frekvencia a saturácia kyslíkom) a výskyt akýchkoľvek príznakov sa majú sledovať po dobu až 3 hodín po infúzii.
- Na konci infúzie vypláchnite všetok liek Waskyra, ktorý zostal v infúznom vaku, a prepláchnite všetky súvisiace hadičky injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa zabezpečilo, že pacient dostane infúziou čo najviac buniek. Je potrebné dôkladne zvážiť objem infúzie v závislosti od veku a telesnej hmotnosti pacienta.

Opatrenia na likvidáciu lieku

S nepoužitým liekom a všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s liekom Waskyra (tuhý a kvapalný odpad), sa musí zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a musí sa zlikvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.

Náhodné vystavenie sa lieku

- V prípade náhodného vystavenia sa lieku sa musia dodržiavať národné požiadavky na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do kontaktu s liekom Waskyra, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.