

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Waskyra $2-10 \times 10^6$ celic/ml disperzija za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Zdravilo Waskyra (etuvetidigen avtotemcel) je obogatena populacija gensko spremenjenih avtolognih celic CD34+, ki vsebuje krvotvorne matične in predniške celice (HSPC – haematopoietic stem and progenitor cells), transducirane *ex vivo* z uporabo lentivirusnega vektorja, ki kodira humani gen za Wiskott-Aldrichev sindrom (WAS).

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Ena infuzijska vreča zdravila Waskyra za posameznega bolnika vsebuje etuvetidigen avtotemcel v koncentraciji, odvisni od serije, obogatene populacije gensko spremenjenih avtolognih celic CD34+.

Zdravilo je pakirano v eno ali več infuzijskih vreč, ki skupaj vsebujejo disperzijo za infundiranje $2-10 \times 10^6$ celic/ml obogatene populacije celic CD34+, suspendiranih v raztopini krioprotektanta.

Ena infuzijska vreča za posameznega bolnika vsebuje od 10 do 20 ml disperzije za infundiranje.

Kvantitativne informacije o zdravilu, vključno s koncentracijo, odvisno od serije, in številom infuzijskih vreč, ki jih je treba uporabiti, so navedene v dokumentu z informacijami o seriji (LIS – Lot information sheet), priloženem zdravilu.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 3,5 mg natrija na ml in 55 mg dimetilsulfoksida (DMSO) na ml (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za infundiranje

Prozorna do rahlo motna, brezbarvna do rumena ali rožnata disperzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtska indikacija

Zdravilo Waskyra je indicirano za zdravljenje bolnikov, starih šest mesecev in več, z Wiskott-Aldrichevim sindromom (WAS), ki imajo mutacijo v genu WAS, pri katerih je presaditev krvotvornih matičnih celic primerna in ni na voljo primerne darovalca krvotvornih matičnih celic s skladnim humanim levkocitnim antigenom (HLA).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Waskyra mora v kvalificiranem zdravstvenem centru uporabljati zdravnik, ki ima izkušnje s presaditvijo krvotvornih matičnih celic ter je usposobljen za uporabo zdravila in obravnavo bolnikov, zdravljenih s tem zdravilom.

Pred začetkom mobilizacije, afereze in kondicioniranja z zmanjšano intenzivnostjo je treba potrditi, da je presaditev krvotvornih matičnih celic za bolnika primerna.

Zdravniki morajo upoštevati povzetke glavnih značilnosti zdravila za zdravila, ki se uporabljajo za predhodno zdravljenje, mobilizacijo periferne krvi in kondicioniranje, da zagotovijo ustrezna navodila za bolnika.

Odmerjanje

Zdravilo Waskyra je namenjeno samo avtologni uporabi in ga je treba dati enkrat (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje je sestavljeno iz enega odmerka za infundiranje, ki vsebuje disperzijo viabilnih celic CD34⁺ v eni ali več infuzijskih vrečah.

Odmerek zdravila Waskyra, ki ga je treba dati, je treba določiti na podlagi bolnikove telesne mase v času infundiranja.

Najmanjši priporočeni odmerek je 7×10^6 celic CD34⁺ na kg telesne mase.

Največji volumen zdravila Waskyra, ki ga je treba dati, mora biti < 20 % ocenjenega volumna plazme bolnika (glejte poglavji 4.4 in 6.6).

Za dodatne informacije o odmerku glejte priloženi dokument z informacijami o seriji.

Predhodno zdravljenje in kondicioniranje

Pred uvedbo rituksimaba in kondicioniranja mora lečeči zdravnik potrditi, da je gensko zdravljenje z avtolognimi celicami HSPC klinično ustrezno za bolnika (glejte poglavje 4.4).

Kondicioniranje se ne sme začeti, dokler v zdravstvenem centru ne prejmejo celotnega kompleta infuzijskih vreč, ki sestavljajo odmerek zdravila Waskyra, dokler ta ni shranjen na mestu uporabe ter dokler ni potrjena razpoložljivost rezervne količine.

Mobilizacija in afereza periferne krvi

Avtologne celice CD34⁺ so izolirane iz mobilizirane periferne krvi. To se doseže s postopkom(-i) afereze po mobilizaciji periferne krvi.

Za pridobitev celic CD34⁺ za proizvodnjo zdravila in rezervne avtologne celice morajo bolniki prestati mobilizacijo krvotvornih matičnih in predniških celic (HSPC) z granulocitne kolonije stimulirajočim faktorjem (G-CSF – granulocyte colony stimulating factor) in pleriksatorjem, ki ji sledi levkaferza.

Za proizvodnjo zdravila je priporočljiv skupni cilj zbiranja HSPC 40×10^6 celic CD34⁺/kg. Poleg tega je treba zbrati še vsaj 3×10^6 celic CD34⁺/kg za rezervne avtologne celice. Rezervne celice se lahko odvzamejo z mobilizirano aferzo periferne krvi ali odvzemom kostnega mozga.

Predhodno zdravljenje z rituksimabom in režim kondicioniranja z manjšo intenzivnostjo

Priporočeni zdravili za kondicioniranje sta busulfan in fludarabin.

	Dnevi pred infundiranjem zdravila	Režim odmerjanja	Odmerek
Rituksimab	dan –22 (± 1 dan)	Priporočljivo je infundiranje enkratnega odmerka rituksimaba i. v., monoklonskega protitelesa proti CD20, na dan –22 (± 1 dan) pred infundiranjem zdravila Waskyra, z namenom deplecije celic B pred zdravljenjem. Hitrost infundiranja je v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila. Za zmanjšanje pojava morebitnih neželenih učinkov je treba pred infundiranjem rituksimaba opraviti ustrezno premedikacijo z i.v. antihistaminikom, paracetamolom in steroidi po standardnih postopkih. To je treba po 6 urah ponoviti.	375 mg/m ²
Busulfan	od dneva –4 do dneva –2	Bolniki bodo prejeli odmerke i. v. busulfata na podlagi telesne mase. Predvideno je, da bolniki prejmejo skupno osem odmerkov, ki se dajejo vsakih šest ur od dneva –4 do dneva –2. Če ciljna vrednost AUC 48 000 ng/ml*h ($\pm 10\%$) ni dosežena z osmimi odmerki, je treba dati dodatne odmerke. Odmerjanje naj se prekine, če je bila ciljna vrednost AUC dosežena pred osmim odmerkom. Odmerek je treba prilagoditi glede na farmakokinetične ravni busulfana, da se doseže ciljna kumulativna vrednost AUC 48 000 ng/ml*h ($\pm 10\%$). Infuzija celic zdravila Waskyra naj bo načrtovana	Začetni odmerek busulfana temelji na bolnikovi telesni masi v skladu z naslednjo shemo: • 1 mg/kg/odmerek (< 9 kg); • 1,2 mg/kg/odmerek (9–16 kg); • 1,1 mg/kg/odmerek (> 16–23 kg); • 0,95 mg/kg/odmerek (> 23–34 kg); • 0,8 mg/kg/odmerek (> 34 kg). Nadaljnje odmerke busulfana je treba oceniti na podlagi farmakokinetičnega (FK) vzorčenja in jih ustrezno prilagoditi. FK analizo busulfana je treba opraviti z zaporednim vzorčenjem krvi pred infundiranjem in po infundiranju vsaj dveh ločenih odmerkov, običajno prvega in petega odmerka.

		tako, da bo obdobje izpiranja od zadnjega odmerka busulfana trajalo vsaj 24 ur.	Posebno pozornost je treba nameniti odmerjanju busulfana, da se doseže ciljna kumulativna vrednost AUC 48 000 ng/ml*h ($\pm 10\%$). Če skupna predvidena vrednost AUC kaže več kot 10-odstotno odstopanje od ciljne vrednosti (skupna predvidena vrednost AUC je $< 43\,200$ ng/ml*h ali $> 52\,800$ ng/ml*h), je treba odmerek prilagoditi. Število odmerkov busulfana se lahko zmanjša, če je skupna predvidena vrednost AUC previsoka.
Fludarabin	dan -4 in dan -3	Fludarabin se daje intravensko enkrat dnevno na dan -4 in dan -3. Hitrost infundiranja mora biti v skladu s povzetkom značilnosti zdravila za fludarabin.	30 mg/m ² /dan
AUC = površina pod krivuljo; i. v. = intravensko; FK = farmakokinetično; m ² = kvadratni meter			

Preprečevanje in obvladovanje okužb med predhodnim zdravljenjem

Za preprečevanje in obvladovanje okužb, zlasti v obdobju nevtropenije po kondicioniranju, je treba razmisliti o profilaktični in empirični uporabi protimikrobnih zdravil (protibakterijskih, protiglivičnih, protivirusnih) (glejte poglavje 4.4). Med hospitalizacijo je treba uvesti ukrepe za nadzor okužb in postopke izolacije v skladu z lokalnimi standardi.

Premedikacija

Priporočljivo je, da se 15–30 minut pred infundiranjem zdravila Waskyra uporabijo protialergijska zdravila, kot je intravenski klorfeniramin, da se zmanjša možnost alergijske reakcije na infundiranje.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Zdravilo Waskyra ni bilo proučeno pri bolnikih, starih > 65 let.

Bolniki, seropozitivni na virus človeške imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B (HBV) ali virus hepatitisa C (HCV)

Zdravila Waskyra niso proučevali pri bolnikih z virusom HIV-1, HIV-2, aktivnim virusom HBV ali aktivnim virusom HCV. Bolnike je treba pred odvzemom celic za proizvodnjo zdravila presejati na prisotnost HIV-1, HIV-2, HBV in HCV ter vseh drugih povzročiteljev okužb v skladu z lokalnimi smernicami.

Bolniki z resnimi hematološkimi boleznimi

Zdravila Waskyra niso proučevali pri bolnikih z znaki mielodisplazije, citogenetskimi spremembami, značilnimi za mielodisplastični sindrom in akutno mieloično levkemijo, ali drugimi resnimi hematološkimi boleznimi. Zdravljenje z zdravilom Waskyra pri teh bolnikih ni priporočljivo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Waskyra pri bolnikih, mlajših od šest mesecev, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Waskyra je namenjeno samo za intravensko infundiranje.

Pred infundiranjem zdravila Waskyra je treba potrditi, da se identiteta bolnika ujema z bistvenimi edinstvenimi informacijami o bolniku na oznakah infuzijskih vreč zdravila Waskyra in spremni dokumentaciji. Če je potrebna več kot ena vreča zdravila Waskyra, je treba infundirati samo eno vrečo zdravila naenkrat. Skupno število infuzijskih vreč, ki jih je treba uporabiti, mora biti potrjeno tudi z informacijami za posameznega bolnika v dokumentu z informacijami o seriji (LIS) (glejte poglavje 4.4).

Infuzija zdravila Waskyra bo načrtovana tako, da bo obdobje izpiranja od zadnjega odmerka busulfana trajalo vsaj 24 ur.

Čas odtalitve in infundiranja zdravila Waskyra je treba uskladiti. Čas začetka infundiranja je treba vnaprej potrditi in ga prilagoditi odtaljevanju, tako da je zdravilo Waskyra na voljo za infundiranje, ko je bolnik pripravljen. Da se ohrani viabilnost zdravila, je priporočljivo zdravilo Waskyra uporabiti takoj, ko je odtaljevanje končano. Dajanje je treba dokončati v dveh urah od odtalitve.

Uporaba

Zdravilo dajte kot intravensko infuzijo prek centralnega venskega katetra. Če je na voljo več kot ena vreča zdravila Waskyra, je treba odtaliti eno vrečo zdravila naenkrat.

Vsako vrečo je treba infundirati v približno 30 minutah s hitrostjo infundiranja, ki ne presega 5 ml/kg/h. Priporočeni komplet za dajanje je sestavljen iz kompleta za transfuzijo krvi, opremljenega z 200 µm filtrom.

Bolnike je treba pred infundiranjem, med njim in po njem skrbno spremljati. Vsakih deset minut med infuzijo in vsako uro v treh urah po infuziji je treba spremljati vitalne znake (krvni tlak, srčni utrip in nasičenost s kisikom) ter pojav morebitnih simptomov (glejte poglavje 4.4).

Bolnike je treba pogosto spremljati s preiskavo celotne krvne slike vsaj šest tednov po infuziji ali do izboljšanja hematopoeze in obvladanja okužb v skladu s standardnimi smernicami in medicinsko presojo (glejte poglavje 4.4).

Za podrobna navodila o pripravi, uporabi, ukrepih, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti, in odstranjevanju zdravila Waskyra glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Predhodno zdravljenje z genskim zdravljenjem s krvotvornimi matičnimi celicami ali alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic z dokazi o rezidualnih celicah darovalskega izvora.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Upoštevati je treba zahteve glede sledljivosti zdravil za napredno zdravljenje na osnovi celic. Za zagotovitev sledljivosti je treba ime zdravila, številko serije in ime zdravljenega bolnika hraniti 30 let po datumu izteka roka uporabnosti zdravila.

Avtologna uporaba

Zdravilo Waskyra je namenjeno samo za avtologno uporabo in se v nobenem primeru ne sme dajati drugim bolnikom. Zdravilo Waskyra se ne sme uporabiti, če se informacije na ovojnini zdravila in v dokumentu z informacijami o seriji (LIS) ne ujemajo z identiteto bolnika.

Neželeni učinki, povezani s starostjo

Priporočljivo je, da se gensko zdravljenje opravi v mlajših letih. Tveganje za pojav avtoimunosti pred genskim zdravljenjem in za nepopoln preobrat klinične avtoimunosti po genskem zdravljenju je bilo večje v starostni skupini > 5 let. Poleg tega bo morda treba starejše bolnike skrbno pregledati glede stanj, ki lahko pomenijo večje tveganje za neželene učinke kondicioniranja.

Zdravila za mobilizacijo, rituksimab in zdravila za kondicioniranje

Pred načrtovanjem zbiranja celic za proizvodnjo zdravila je treba upoštevati opozorila in previdnostne ukrepe glede zdravila za mobilizacijo, rituksimaba in zdravila za kondicioniranje.

Zapleti zaradi centralnega venskega katetra

V kliničnih preskušanjih so poročali o okužbah in krvavitvah, povezanih z uporabo centralnih venskih katetrov (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba skrbno spremljati glede morebitnih okužb in zapletov, povezanih s katetrom.

Preobčutljivost in reakcije, povezane z infuzijo

Znano je, da lahko dimetilsulfoksid (DMSO), ena od pomožnih snovi zdravila Waskyra, povzroči resne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo. Bolnike je treba med infundiranjem in po njem skrbno opazovati. Pred začetkom infuzije, približno vsakih deset minut med infuzijo in vsako uro v treh urah po infuziji je treba spremljati vitalne znake (krvni tlak, srčni utrip in nasičenost s kisikom) ter pojav morebitnih simptomov.

Pred infundiranjem je treba zagotoviti, da skupni volumen danega DMSO ostaja na < 1 % ocenjenega volumna plazme bolnika. Največji volumen zdravila Waskyra, ki ga je treba dati, mora biti zato < 20 % ocenjenega volumna plazme bolnika (glejte poglavje 6.6).

Podaljšana citopenija in neuspešnost vsaditve

Pri bolnikih se lahko več tednov po kondicioniranju z zmanjšano intenzivnostjo in infundiranjem zdravila Waskyra pojavijo hude citopenije, vključno s hudo nevtropenijo, opredeljeno kot absolutno število nevtrofilcev (ANC – absolute neutrophil count) < 500/μl. Bolnike je treba pogosto spremljati s preiskavo celotne krvne slike še vsaj 6 tednov po infuziji ali do izboljšanje hematopoeze in obvladanja okužb v skladu s standardnimi smernicami in medicinsko presojo. Podporno transfuzijo obsevanih koncentriranih eritrocitov in trombocitov je treba dajati v skladu z medicinsko presojo in prakso ustanove.

Neuspešnost vsaditve je možno pomembno tveganje, opredeljeno kot nedoseganje absolutnega števila nevtrofilcev (ANC) > 500 celic/μl, ki je povezano s tem, da do 60. dne po infundiranju zdravila Waskyra ni dokazov o obnovi kostnega mozga (tj. hipocelični mozeg). V primeru trdovratne nevtropenije je treba uvesti G-CSF za spodbujanje obnove kostnega mozga ali prej na podlagi zdravniške presoje. Če kljub uporabi granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja neuspešnost vsaditve in nevtropenija vztrajata, se priporoča dajanje netransduciranih rezervnih avtolognih matičnih celic.

Prenos povzročitelja okužbe

Čeprav je zdravilo Waskyra testirano glede sterilnosti in mikoplazme, obstaja tveganje prenosa povzročiteljev okužbe. Zdravstveni delavci, ki uporabljajo zdravilo Waskyra, morajo zato bolnike po zdravljenju spremljati glede znakov in simptomov okužb ter jih po potrebi ustrezno zdraviti.

Serološko testiranje

Pred mobilizacijo je treba vse bolnike testirati na HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV in mikoplazmo, da se zagotovi sprejemljivost celičnega izvornega materiala za proizvodnjo zdravila Waskyra.

Motnje pri testiranju na HIV

Zaradi omejenih in kratkih odsekov enakih genetskih informacij med lentivirusnim vektorjem, ki se uporablja za izdelavo zdravila Waskyra, in virusom HIV, lahko nekateri testi na prisotnost nukleinske kisline virusa HIV (NAT) dajo lažno pozitiven rezultat.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Waskyra, je zato verjetno, da bodo testi z verižno reakcijo s polimerazo (PCR – polymerase chain reaction) na HIV zaradi vstavitve provirusa lentivirusnega vektorja pozitivni, kar pomeni lažno pozitiven test na HIV. Zato se pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Waskyra, za okužbo z virusom HIV ne sme opraviti test na osnovi PCR.

Uporaba antiretrovirusnih zdravil

Bolniki vsaj en mesec pred mobilizacijo in vsaj sedem dni po infundiranju zdravila Waskyra ne smejo jemati antiretrovirusnih zdravil (glejte poglavje 4.5). Če je pri bolniku po izpostavljenosti virusu HIV/HTLV potrebno antiretrovirusno zdravljenje, je treba začetek zdravljenja z zdravilom Waskyra odložiti, dokler šest mesecev po izpostavljenosti nista opravljena test Western blot in test virusnega bremena za HIV/HTLV.

Tveganje insercijske onkogeneze

Po zdravljenju z zdravilom Waskyra obstaja teoretično tveganje za levkemijo ali limfom. V primeru suma ali potrditve malignosti je treba stopiti v stik z imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom, da se pridobijo podrobna navodila za odvzem vzorcev za analizo mesta integracije vektorja (ISA – integration-site analysis) in testiranje klonске proliferacije (glejte kontrolni seznam za preiskavo malignosti in kontaktne podatke imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v izobraževalnem gradivu).

Darovanje krvi, organov, tkiva in celic

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Waskyra, nikoli v prihodnosti ne smejo darovati plazme, krvi, organov, tkiv in celic za presaditev. Te informacije so podane na kartici za bolnika, ki jo je po zdravljenju treba dati bolniku.

Po uporabi zdravila Waskyra

Po infuziji je treba izvesti standardne postopke obravnave bolnika po presaditvi HSPC.

Virusno breme za citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (EBV), virus herpes simpleks-6 (HSV6) in adenovirus se določa tedensko z verižno reakcijo s polimerazo (PCR) na periferni krvi do 90. dneva. Če je test vedno znova negativen, se lahko testni interval po 90. dnevu podaljša. Če je bolnik pozitiven na CMV, naj v skladu z lokalnimi standardi prejme preventivno zdravljenje z ganciklovirjem, valganciklovirjem ali foskarnetom.

Bolnik naj prejme predbolezensko zdravljenje z rituksimabom, če je EBV-pozitiven pred genskim zdravljenjem ali po njem v primeru ponavljajočega se povečanja virusnega bremena EBV v skladu z lokalnimi standardi.

Raven imunoglobulina G v serumu je treba ohranjati nad 5 g/l, da se preprečijo morebitne okužbe, povezane s hudo hipogamaglobulinemijo, ki je posledica imunske pomanjkljivosti, povezane z boleznijo, uporabe rituksimaba in kondicioniranja.

Vsa krvne pripravke, ki so potrebni po infundiranju zdravila Waskyra, je treba obsevat.

Dolgoročno spremljanje

Od bolnikov, ki prejmejo zdravilo Waskyra, se pričakuje vključitev v študijo po pridobitvi dovoljenja za promet in jih je treba aktivno spremljati še do 15 let po infundiranju. Lečeči zdravniki morajo letne klinične ocene (vključno s hematološkimi in biokemijskimi preiskavami ter nadzorom malignih bolezni) načrtovati v skladu z dogovorjeno študijo o varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet.

Izobraževalno gradivo

Zdravstvenim delavcem, ki sodelujejo pri zdravljenju bolnikov z WAS z zdravilom Waskyra, ter bolnikom in/ali njihovim staršem/skrbnikom bo na voljo izobraževalno gradivo za lažje sprejemanje informiranih odločitev s strani zdravstvenih delavcev, bolnikov in staršev/skrbnikov na podlagi znanih koristi in tveganj zdravila Waskyra ter za čim večje zmanjšanje tveganja za bolnike.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 3,5 mg natrija na ml.

Pri odraslih je to lahko v razponu od 35 do 560 mg natrija na odmerek, odvisno od volumna zdravila. To ustreza od 2 do 28 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Teoretična vsebnost natrija v zdravilu pri pediatrični populaciji se lahko giblje med 2,3 in 56 % največjega dnevnega vnosa za otroke, ki ga priporoča SZO, vendar se ta odstotek lahko razlikuje glede na njihovo telesno maso, starost in volumen zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Treba je upoštevati medsebojno delovanje zdravil za mobilizacijo in zdravil za mieloablativno kondicioniranje.

Bolniki vsaj en mesec pred mobilizacijo in vsaj sedem dni po infundiranju zdravila Waskyra ne smejo jemati antiretrovirusnih zdravil (glejte poglavje 4.4).

Živa cepiva

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi med zdravljenjem ali po zdravljenju z zdravilom Waskyra niso proučili. Cepljenje z živimi virusnimi cepivi ni priporočljivo šest tednov pred dajanjem zdravila za kondicioniranje, da se bolnika pripravi na zdravljenje z zdravilom Waskyra, niti po zdravljenju, dokler imunska obnova po zdravljenju z zdravilom Waskyra ni končana.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih podatkov o uporabi zdravila Waskyra pri nosečnicah ni. Študije o vplivu na razmnoževanje in razvoj pri živalih z etuvetidigen avtotemcelom niso bile izvedene.

Pred začetkom vsakega cikla mobilizacije je treba potrditi negativen serumski test nosečnosti in ga ponovno potrditi pred mieloablativnim kondicioniranjem.

Ženske v rodni dobi in moški, ki so sposobni spočeti otroka, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko od začetka mobilizacije in še vsaj šest mesecev po mieloablativnem kondicioniranju. Glejte tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila zdravil za mobilizacijo, predhodno zdravljenje in mieloablativno kondicioniranje.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Waskyra izloča v materino mleko in ali se prenaša na dojenega otroka. Podatkov ni na voljo.

Med kondicioniranjem in zdravljenjem z zdravilom Waskyra je treba zaradi morebitnih tveganj, povezanih s kondicioniranjem, dojenje prekiniti.

O odločitvi za dojenje po zdravljenju z zdravilom Waskyra se je treba pogovoriti z lečečim zdravnikom, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka v primerjavi z morebitnimi neželenimi dogodki zaradi zdravila Waskyra ali osnovne bolezni.

Plodnost

Podatkov o učinku zdravila Waskyra na plodnost pri človeku ni. Učinki na plodnost pri samcih in samicah v študijah na živalih niso bili ocenjeni. Na voljo so podatki o tveganju za neplodnost zaradi mieloablativnega kondicioniranja. Zato je priporočljivo, da se pred zdravljenjem proučijo možnosti za ohranjanje plodnosti, kot je krioprezervacija sperme ali jajčnih celic, če je to mogoče.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Waskyra nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Treba je upoštevati učinek zdravil za mobilizacijo in zdravil za mieloablativno kondicioniranje na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pred zdravljenjem z zdravilom Waskyra se izvedejo zdravstveni posegi, in sicer zbiranje krvotvornih matičnih celic prek mobilizacije periferne krvi z G-CSF s pleriksatorjem, čemur sledi afereza, predhodno zdravljenje z rituksimabom (monoklonskim protitelesom proti CD20) in kondicioniranje z manjšo intenzivnostjo, ki prinašajo lastna tveganja. Pri ocenjevanju varnosti zdravljenja z zdravilom Waskyra je poleg tveganj, povezanih z gensko terapijo, treba upoštevati tudi varnostni profil in informacije o zdravilih, ki se uporabljajo za mobilizacijo periferne krvi, predhodno zdravljenje in mieloablativno kondicioniranje z zmanjšano intenzivnostjo.

Neželene učinke so pripisali režimu kondicioniranja pred zdravljenjem (vključno z mobilizacijo/levkoferezo) in spremembam na mestu aplikacije (zelo pogosto so poročali o okužbi, povezani s pripomočkom, in krvavitvi na mestu vstavitve katetra).

Seznam neželenih učinkov

Varnost zdravila Waskyra so ocenili pri 28 bolnikih z Wiskott-Aldrichevim sindromom (WAS). Mediana trajanja spremljanja je bila 5,67 leta (razpon: 0,37–13,26 leta).

Ker je bila populacija bolnikov majhna, neželeni učinki v spodnji preglednici ne dajejo celotnega vpogleda v vrsto in pogostost teh dogodkov.

Neželeni učinki so navedeni v skladu s klasifikacijo organov v sistemu MedDRA in po njihovi pogostnosti: Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$) in pogosti ($\geq 1/100$ in $< 1/10$).

Preglednica 1 Neželeni učinki, pripisani mobilizaciji/aferezi in predhodnemu zdravljenju (G-CSF $\pm$ pleriksafor, rituksimab)

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Infekcijske in parazitske bolezni		z <i>Aspergillus</i> povzročena okužba gripa Okužbe sečil s <i>Pseudomonas</i> povzročena sepsa aspiracijska pljučnica
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost na zdravilo
Bolezni prebavil	stomatitis	bolečine v trebuhu hemoragična driska krvavitev iz zgornjega prebavil oteklina ustnic
Bolezni kože in podkožja		eritem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija

Preglednica 2 Neželeni učinki, pripisani režimu kondicioniranja z manjšo intenzivnostjo (busulfan in fludarabin)

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		nevtropenija trombotična mikroangiopatija
Žilne bolezni		šok
Bolezni prebavil	stomatitis	bruhanje aftozna razjeda
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		venookluzivna bolezen jeter
Bolezni kože in podkožja		koprivnica
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		vnetje sluznice
Preiskave		zvišane vrednosti jetrnih encimov
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		transfuzijska reakcija

Zelo pogosto so poročali o naslednjih spremembah na mestu aplikacije: okužbe, povezane s pripomočkom, in krvavitev na mestu uporabe katetra.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki iz kliničnih preskušanj v zvezi s prevelikim odmerjanjem zdravila Waskyra niso na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: še ni dodeljena, oznaka ATC: še ni dodeljena

Mehanizem delovanja

Etuvetidigen avtotemcel je gensko zdravljenje z *ex vivo* gensko spremenjenimi avtolognimi krvotvornimi matičnimi in predniškimi celicami CD34⁺. Avtologne krvotvorne matične in predniške celice (HSPC) CD34⁺ so obogatene iz bolnikove mobilizirane periferne krvi in transducirane z lentivirusnim vektorjem (LVV), ki v genom celice vstavi eno ali več kopij deoksiribonukleinske kisline (cDNA), komplementarne genu za humani Wiskott-Aldrichev sindrom (WAS), s čimer postanejo gensko spremenjene celice sposobne izražanja funkcionalne beljakovine WAS. Po uporabi se gensko spremenjene celice vsadijo v hematopoetski razdelek in ga ponovno naselijo. Te gensko spremenjene celice, ki vsebujejo popravljeno beljakovino WAS (WASP), se diferencirajo in proizvajajo biološko aktivne limfoidne in mieloidne predniške celice, katerih potomci izražajo beljakovino WAS.

Klinična učinkovitost

Učinkovitost zdravila Waskyra so ocenili v programu kliničnega razvoja, ki vključuje podatke pri skupno 27 preiskovancih, zdravljenih v kliničnem preskušanju s svežo formulacijo (n = 8), kliničnem preskušanju s krioprezervirano formulacijo (n = 10), in bolnikih, zdravljenih s svežo formulacijo v okviru programa sočutne uporabe (CUP – compassionate use program) in bolnišničnih izjem (HE – *hospital exemptions*), skupaj imenovanih program razširjenega dostopa (EAP – expanded access program) (HE, n = 3; in CUP, n = 6).

Študija OTL-103-4

Glavni dokazi o učinkovitosti izhajajo iz tega kliničnega preskušanja, v katerem je bilo z etuvetidigen avtotemcelom zdravljenih deset bolnikov. Vseh deset udeležencev je zaključilo vsaj 2 leti spremljanja, osem pa jih je zaključilo 3 leta spremljanja. Šest udeležencev je opravilo pregled po petih letih spremljanja.

Bolniki so bili primerni, če so imeli diagnozo WAS, opredeljeno z gensko mutacijo, in vsaj enega od naslednjih meril: a) huda mutacija WAS, b) odsotno izražanje beljakovine Wiskott-Aldrichevega sindroma (WASP), c) klinična ocena hude bolezni (klinična ocena $Zhu \geq 3$) in brez darovalca z enakim človeškim levkocitnim antigenom, ki bi bil na voljo za presaditev krvotvornih matičnih celic (HSCT).

Mutacija gena WAS je bila razvrščena kot huda pri vseh udeležencih razen pri enem, za katerega resnost mutacije ni bila znana. Vsi udeleženci so imeli v anamnezi krvavitev, ponavljajoče se okužbe in bolezni kože.

Bolniki, ki so imeli disfunkcijo končnih organov, hudo aktivno okužbo, ki se ne odziva na zdravljenje, ali drugo hudo bolezen ali klinično stanje, maligno neoplazijo (razen lokalnega kožnega raka) ali dokumentirano anamnezo dednega rakavega sindroma, mielodisplazijo, citogenetske spremembe, značilne za mielodisplastični sindrom in akutno mieloidno levkemijo, ali druge resne hematološke bolezni, so bili izključeni iz študij.

Iz študij so bili izključeni bolniki, pri katerih je bila opravljena predhodna HSCT z dokazi o rezidualnih celicah darovalskega izvora ali predhodno gensko zdravljenje, ter bolniki z dokumentirano okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) (pozitiven test na RNA virusa HIV in/ali protitelesa proti P24).

Rezultati

Primarni opazovani dogodki

Primarna opazovana dogodka sta bila letna stopnja hudih okužb od 6 do 18 mesecev po genskem zdravljenju v primerjavi z 1 letom pred genskim zdravljenjem ter letna stopnja zmernih in hudih krvavitev do 1 leta po genskem zdravljenju v primerjavi z 1 letom pred genskim zdravljenjem. Stopnja dogodkov je bila ocenjena kot število dogodkov na osebo-leto opazovanja.

Hude okužbe Letna stopnja hudih okužb se je zmanjšala z 2,40 na osebo-leto opazovanja (PYO – patient-year of observation) v 12 mesecih pred infundiranjem zdravila Waskyra na 0,20 na PYO v 6–18 mesecih po prejemu zdravila Waskyra. Vse hude okužbe so bile stopnje 3 v skladu z Merili za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov Nacionalnega onkološkega inštituta (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Zmerne in hude krvavitve Skupna letna stopnja zmernih in hudih krvavitev se je zmanjšala z 0,90 dogodka na PYO v 12 mesecih pred infundiranjem zdravila Waskyra na 0,30 dogodka na PYO v prvih 12 mesecih po prejemu zdravila Waskyra. V obdobju > 3 let so pri enem bolniku poročali o hudi krvavitvi (hemoragični driski).

Glavni sekundarni opazovani dogodki:

Celokupno preživetje Vseh deset udeležencev je bilo živih, mediana spremljanja pa je znašala 5,02 leta (razpon 2,32–5,43 leta).

Letna stopnja hudih okužb ter zmernih in hudih krvavitev dve in tri leta po zdravljenju

Letna stopnja hudih okužb se je zmanjšala z 2,40 na PYO v 12 mesecih pred infundiranjem zdravila na 0,10 na PYO v 1–2 letih po prejemu zdravila in na 0 v 2–3 letih po prejemu zdravila Waskyra. Skupna letna stopnja zmernih in hudih krvavitev se je zmanjšala z 0,90 dogodka na PYO v 12 mesecih pred infundiranjem zdravila na 0,20 dogodka na PYO v 1–2 letih po prejemu zdravila Waskyra in 0 dogodkov na PYO v 2–3 letih po prejemu zdravila Waskyra.

Združena analiza vseh zdravljenih bolnikov

Za oceno splošne klinične učinkovitosti zdravila Waskyra je bila izvedena združena analiza podatkov iz obeh kliničnih preskušanj (TIGET-WAS in OTL-103-4) in bolnikov, zdravljenih v okviru EAP. Populacija za to analizo vključuje vseh 27 udeležencev, ki so bili vključeni v študijo in zdravljeni z zdravilom Waskyra.

Lastnosti bolnikov

V celotni populaciji za združeno analizo je bila starost preiskovancev v času genskega zdravljenja v razponu od 1,0 leta do 35,1 leta. Osemnajst udeležencev je bilo starih < 5 let, devet pa ≥ 5 let, od tega sta bila dva odrasla, pri čemer sta bila oba vključena v EAP. Po študijah je bil starostni razpon 1,1–12,4 leta v študiji Tiget-WAS, 1–9 let v OTL-103-4 in 1,4–35,1 leta v EAP.

Genska mutacija WAS je bila pri 22 udeležencih razvrščena kot huda, pri preostalih petih udeležencih pa stanje ni bilo znano. Šestindvajset udeležencev je imelo hude klinične značilnosti WAS z oceno Zhu ≥ 3,0 ob izhodišču, pri enem udeležencu z milejšimi kliničnimi značilnostmi (ocena Zhu 2,0) pa je bilo ugotovljeno, da ima hudo mutacijo WAS.

Dajanje zdravila Waskyra

Uporabljeni odmerki so bili v razponu od 7,0 do 31,0 × 10⁶ celic CD34+/kg. Mediana odmerka v preskušanju TIGET-WAS je bila nižja kot v preskušanju OTL-103-4 in EAP. Pri petih udeležencih

preskušanja TIGET-WAS so celični vir zdravila za gensko zdravljenje pridobili iz odvzema kostnega mozga. Pri preostalih bolnikih v preskušanju TIGET-WAS ter v preskušanju OTL-103-4 in EAP je bil vir celic CD34+ mobilizirana periferna kri, s katero se pridobi več celic.

Rezultati

Primarni opazovani dogodki

Primarni opazovani dogodki v združeni analizi so bili celokupno preživetje, stopnja hudih okužb ter stopnja zmernih in hudih krvavitev.

Celokupno preživetje Na splošno je spremljanje pri vseh 26 preživelih udeležencih trajalo od 2,31 do 13,26 leta. Celokupno je bila po zdravljenju z zdravilom Waskyra opažena 96-odstotna stopnja preživetja (95-odstotni IZ: 82–99 %). En odrasli udeleženec, zdravljen v EAP, je umrl zaradi smrtnega resnega neželenega dogodka, ki ni bil povezan z zdravilom Waskyra.

Hude okužbe Letna stopnja hudih okužb se je zmanjšala z 2,00 na PYO v 12 mesecih pred infundiranjem zdravila Waskyra na 0,12 na PYO v 2–3 mesecih po prejemu zdravila Waskyra.

Zmerne in hude krvavitve Skupna letna stopnja zmernih in hudih krvavitev se je zmanjšala z 2,00 dogodka na PYO v 12 mesecih pred genskim zdravljenjem na 0,16 dogodka na PYO v 2–3 letih po prejemu zdravila Waskyra.

Preglednica 3: Združena analiza: letna stopnja hudih okužb in stopnja zmernih/hudih krvavitev

Hude okužbe	Pred zdravljenjem (N = 27)	V 6–18 mesecih (N = 26)	V 1–2 letih (N = 26)	V 2–3 letih (N = 26)
Oseba-leto opazovanja	26,99	26,08	25,98	24,97
Število (%) udeležencev s hudo okužbo	19 (70,4)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)
Število hudih okužb (stopnja)	54 (2,001)	4 (0,154)	4 (0,154)	3 (0,120)
95-odstotni interval zaupanja za stopnjo	1,5033–2,6110	0,0418–0,3931	0,0419–0,3942	0,0248–0,3511

Zmerna in huda krvavitev	Pred zdravljenjem (N = 27)	V 0–12 mesecih (N = 27)	V 1–2 letih (N = 26)	V 2–3 letih (N = 26)
Oseba-leto opazovanja	26,99	26,35	25,98	24,97
Število (%) udeležencev s krvavitvijo	19 (70,4)	10 (37,0)	3 (11,5)	2 (7,7)
Število krvavitev (stopnja)	54 (2,001)	21 (0,797)	4 (0,154)	4 (0,160)
95-odstotni interval zaupanja za stopnjo	1,5033–2,6110	0,4933–1,2182	0,0419–0,3942	0,0436; 0,4102

Sekundarni opazovani dogodki

V času od enega meseca po enkratnem dajanju zdravila Waskyra in med celotnim spremljanjem po zdravljenju so pri vseh ocenjenih udeležencih (n = 26) opazili trajno in stabilno vsaditev gensko popravljenih celic, pri čemer je obdobje spremljanja trajalo od 2 do 9 let po genskem zdravljenju. Pri vseh udeležencih se je pokazalo izrazito povečanje izražanja WASP v trombocitih in limfocitih ter povečanje števila trombocitov in izboljšana funkcionalnost celic T.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Waskyra je zdravilo za gensko zdravljenje, ki ga sestavljajo avtologne celice, spremenjene *ex vivo*. Zaradi lastnosti zdravila Waskyra običajne študije farmakokinetike, absorpcije, porazdelitve, presnove in izločanja ne pridejo v poštev.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ker pri zdravih takšne vrste, kot je zdravilo Waskyra, ni mogoče uporabiti standardne toksikološke ocene, običajne študije mutagenosti, rakotvornosti ter študije o vplivu na razmnoževanje in razvoj niso bile izvedene.

Farmakologijo, toksikologijo in genotoksičnost zdravila Waskyra so ocenili *in vitro* ter *in vivo*. Zaradi zasnove lentivirusnega vektorja WAS (LVV) in odvisnosti od sočasnega izražanja drugih medsebojno delujočih beljakovin beljakovina WAS ni prekomerno izražena, niti pri velikem številu kopij vektorja (VCN – vector copy number). Zato ni bila opažena nobena toksičnost zaradi prekomernega izražanja beljakovin.

Študije toksičnosti so izvedli *in vivo* na dveh različnih mišjih modelih z izbitim genom WAS, ki so jim presadili celice Lin[−], transducirane z lentivirusnim vektorjem WAS. Te študije so dokazale normalno vsaditev, diferenciacijo in zasejanje limfoidnih tkiv brez škodljivih kliničnih znakov, umrljivosti in patoloških sprememb, povezanih z vključitvijo lentivirusnega vektorja WAS. Pri nobenem modelu ni prišlo do toksičnosti ali povečanja tumorogeneze.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dimetilsulfoksid
natrijev klorid
raztopina humanega albumina

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

6 mesecev

Po odtalitvi največ dve uri pri sobni temperaturi (20–25 °C). Pri zdravih, formuliranih z 2×10^6 celic/ml, mora biti najdaljši čas pri sobni temperaturi 45 minut.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Infuzijske vreče zdravila Waskyra je treba shranjevati v parni fazi tekočega dušika (< −130 °C) in morajo ostati zamrznjene, dokler bolnik ni pripravljen na zdravljenje, da se zagotovi razpoložljivost viabilnih celic za dajanje bolniku.

Infuzijske vreče hranite v kovinskih kasetah. Pred odtalitvijo ne odpirajte zaščitnega omota. Po odtalitvi zdravila ne smete znova zamrzniti.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

50-mililitrska(-e) infuzijska(-e) vreča(-e) iz etilen-vinilacetata (EVA) z dvema razpoložljivima nastavkoma za iglo, pakirana(-e) v zaščitni omot iz etilen-vinilacetata in nameščena(-e) znotraj kovinske kasete.

Zdravilo Waskyra se iz proizvodnega obrata v skladiščne prostore zdravstvenega centra pošlje v kriogenski posodi za prevoz, v kateri je lahko več kovinskih kaset, namenjenih istemu bolniku.

Ena kovinska kaseta vsebuje eno infuzijsko vrečo zdravila Waskyra.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokovanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo Waskyra je treba v prostorih ustanove prenašati v zaprtih neprepustnih vsebnikih, ki so odporni na udarce.

- To zdravilo vsebuje gensko spremenjene človeške krvne celice. Za preprečitev morebitnega prenosa infekcijskih bolezni morajo zdravstveni delavci, ki ravnaajo z zdravilom Waskyra, izvesti ustrezne previdnostne ukrepe (nositi rokavice, zaščitna oblačila in zaščito za oči).
- Zdravilo Waskyra mora biti vedno na temperaturi $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, dokler vsebina vreče ni odtaljena in pripravljena za infundiranje.

Opredelitev odmerka, ki bo uporabljen

- Skrbno je treba premisliti o volumnu infuzije v povezavi s starostjo in telesno maso bolnika. Če je odmerek zdravila Waskyra v več kot eni vreči, je treba pred infundiranjem poskrbeti, da bo volumen zdravila, ki bo infundiran, združljiv s priporočeno omejitvijo DMSO, tj. skupni volumen danega DMSO mora biti vedno $< 1\%$ ocenjenega volumna plazme pri bolniku. Zato mora biti največji volumen zdravila Waskyra, ki ga je treba uporabiti, $< 20\%$ ocenjenega volumna plazme bolnika (glejte poglavje 4.4).

Priprava za infuzijo

- Bolniku je lahko namenjenih več infuzijskih vreč. Vsaka infuzijska vreča je v zaščitnem omotu, ta pa v kovinski kaseti.
- Infuzijske vreče z zaščitnim omotom je treba hraniti v kovinski kaseti v plinasti fazi tekočega dušika pri $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, dokler ni vse pripravljeno na odtajanje in infundiranje.
- Preverite, ali imate vse infuzijske vreče, in potrdite, da je vsaka infuzijska vreča znotraj roka uporabnosti.

Preverjanje pred odtajanjem

- Ne odstranjujte kovinske kasete iz kriogenske posode in ne odtajajte zdravila Waskyra, dokler bolnik ni pripravljen na infundiranje. Čas odtajanja infuzijskih vreč, v katerih je zdravilo Waskyra, in infundiranja je treba uskladiti. Vnaprej potrdite čas infundiranja in začetek prilagodite odtajanju, tako da bo zdravljenje v obliki infundiranja na voljo, ko bo bolnik pripravljen.
- Odprite kovinsko kaseto in pred odtajanjem preverite, ali sta zaščitni omot in infuzijska vreča še cela. Če je infuzijska vreča kakor koli poškodovana, upoštevajte lokalne smernice za ravnanje z odpadnim materialom, pridobljenim iz človeka, in takoj stopite v stik z imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom.
- Pred odtajanjem zdravila Waskyra je treba preveriti, ali se identiteta bolnika ujema z edinstvenimi informacijami o bolniku, navedenimi na oznakah na ovojnini in v dokumentu z informacijami o seriji. Zdravilo Waskyra je namenjeno samo za avtologno uporabo. Če se informacije na oznaki, ki je na infuzijski vreči in je specifična za bolnika, ne ujemajo s predvidenim bolnikom, zdravila Waskyra ne odtajajte in ne infundirajte. Skupno število infuzijskih vreč, ki jih je treba uporabiti, mora biti potrjeno tudi z informacijami za posameznega bolnika v dokumentu z informacijami o seriji.

Odtaljevanje

- Ko infuzijsko vrečo previdno vzamete iz kovinske kasete, jo v nadzorovani napravi za odtaljevanje odtalite pri 37 °C, medtem ko je še v zatesnjenem zaščitnem omotu, dokler v njej ne bo več vidnega ledu.
- Ko je odtaljevanje končano, je treba vrečo takoj odstraniti iz naprave za odtaljevanje. Da se ohrani viabilnost zdravila, je priporočljivo zdravilo Waskyra uporabiti takoj, ko je odtaljevanje končano. Dajanje je treba dokončati v dveh urah od odtalitve.
- Previdno odprite zaščitni omot, da odstranite infuzijsko vrečo, ki jo je treba do infundiranja hraniti pri sobni temperaturi (20–25 °C). Infuzijsko vrečo nežno gnetite, da ponovno suspendirate celice. Treba je pregledati, ali infuzijska vreča vsebuje kakršne koli preostale vidne celične skupke. Kepice celičnega materiala bi se morale z nežnim ročnim mešanjem razpustiti. Vreče ne stresajte.
- Infuzijske vreče pred infundiranjem ne smete spirati, obračati navzdol, vzorčiti in/ali resuspendirati v novem mediju.
- Zdravila Waskyra ne smete obsevati, saj bi ga to lahko deaktiviralo.
- Če je za odmerek za zdravljenje bolnika dostavljena več kot ena infuzijska vreča, je treba naslednjo vrečo odtaliti šele, ko je vsebina prejšnje vreče do konca infundirana.

Dajanje

- Zdravilo Waskyra je treba dati v obliki intravenske infuzije skozi centralni venski kateter v skladu s standardnimi postopki, ki so v ustanovi vpeljeni pri dajanju zdravil za celično terapijo.
- Priporočen komplet za dajanje je sestavljen iz kompleta za transfuzijo krvi, opremljenega z 200 µm filtrom.
- Da je ohranjena čim večja viabilnost zdravila, je treba vsako vrečo infundirati z gravitacijo v dveh urah po odtalitvi, kar vključuje tudi morebitne prekinitve med infundiranjem.
- Največja hitrost infundiranja znaša 5 ml/kg/h, vsebino vsake vreče pa je treba infundirati v približno 30 minutah.
- Če je potrebna več kot ena vreča zdravila Waskyra, je treba odtaliti eno vrečo zdravila naenkrat.
- Bolnike, ki še niso bili izpostavljeni DMSO, je treba skrbno spremljati. Po infundiranju je treba še tri ure spremljati življenjske znake (krvni tlak, srčni utrip in nasičenost s kisikom) in pojav morebitnih simptomov.
- Da infundirate čim več celic v bolnika, ob koncu infundiranja izplaknite vse zdravilo Waskyra, ki je ostalo v infuzijski vreči in vseh povezanih cevkah, z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Skrbno je treba premisliti o volumnu infuzije v povezavi s starostjo in telesno maso bolnika.

Previdnostni ukrepi, ki jih je treba izvesti ob odstranjevanju zdravila

- Neuporabljena zdravila in vse snovi, ki so bile v stiku z zdravilom Waskyra (trdni in tekoči odpadki), je treba obravnavati in odstranjevati kot potencialno infektivne odpadke skladno z lokalnimi smernicami o ravnanju z materialom humanega izvora.

Nenamerne izpostavljenost

- V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalne smernice za ravnanje z materialom humanega izvora. Delovne površine in materiale, ki so morda prišli v stik z zdravilom Waskyra, je treba razkužiti z ustreznim razkužilom.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fondazione Telethon ETS

Via Varese 16/B
00185 Rim
Italija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1996/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Waskyra na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva za starše/skrbnike in zdravstvene delavce, podrobnosti omejenega predpisovanja in nadzorovanem dostopu/obrazcu o soglasju za zdravljenje, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

V izobraževalnem gradivu za zdravstvene delavce morajo biti poudarjena pomembna tveganja, ki jih predstavlja zdravilo Waskyra za zdravstvene delavce, z navodili, kako ta tveganja čim bolj zmanjšati, vključno z možnim tveganjem za levkemijo/limfom ali maligne bolezni čvrstih organov in potrebo po spremljanju zdravljenih bolnikov glede znakov in simptomov onkogene transformacije, levkemije ali limfoma ali malignih bolezni čvrstih organov ter možnimi tveganji za neuspelo vsaditev, in jih seznaniti s pomenom spremljanja med zdravljenjem in dolgoročnega spremljanja bolnika.

V izobraževalnem gradivu za starše/skrbnike mora biti navedeno, katere ukrepe je treba sprejeti, kdaj in kako se obrniti na zdravnika specialista v primeru neželenih učinkov, morebitnih simptomov ali pomislekov, glede poročanja o neželenih učinkih zdravil ter kako pomembno je redno in dolgoročno spremljanje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo Waskyra trži, vzpostavljen sistem nadzorovane distribucije zdravila, ki je obsežnejši od nadzora, zagotovljenega z rednimi ukrepi za zmanjševanje tveganja.

Pred predpisovanjem, proizvodnjo, izdajanjem in uporabo zdravila morajo biti izpolnjene naslednje zahteve:

- zdravilo Waskyra bo na voljo le v zdravstvenih centrih, ki jih je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom usposobil za zagotavljanje sledljivosti celic bolnika in izdelanega zdravila med bolnišnico, v kateri poteka zdravljenje, in proizvodnim obratom;
- zdravilo Waskyra bodo v specializiranem transplantacijskem centru dajali zdravniki s predhodnimi izkušnjami z zdravljenjem in obravnavo bolnikov z Wiskott-Aldrichovim sindromom ter uporabo avtolognih zdravil za gensko zdravljenje s CD34+ ex vivo;
- pred začetkom zdravljenja je treba izpolniti obrazec o soglasju za zdravljenje;
- izbira zdravstvenih centrov bo potekala v sodelovanju z nacionalnimi zdravstvenimi organi, kot bo primerno;
- zdravstveni delavci bodo v okviru postopka kvalifikacije centra deležni usposabljanja o vsebini izobraževalnega gradiva za zdravstvene delavce.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Intervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet (PASS): Za nadaljnjo opredelitev dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila Waskyra pri bolnikih, starih šest mesecev in več, z Wiskott-Aldrichovim sindromom (WAS), ki imajo mutacijo v genu WAS, za katere je primerna presaditev krvotvornih matičnih celic in za katere ni na voljo primerne darovalca krvotvornih matičnih celic s skladnim človeškim levkocitnim antigenom, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v skladu z dogovorjenim protokolom izvesti intervencijsko študijo po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom in predložiti njene rezultate.	Končno poročilo o klinični študiji: 31. december 2046

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

KOVINSKA KASETA

1. IME ZDRAVILA

Waskyra $2-10 \times 10^6$ celic/ml disperzija za infundiranje
etuvetidigen avtotemcel (celice CD34⁺)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Zdravilo vsebuje krvne celice humanega izvora.

Ena infuzijska vreča za posameznega bolnika vsebuje etuvetidigen avtotemcel v koncentraciji, odvisni od serije, obogatene populacije avtolognih celic CD34⁺, ki vsebuje krvotvorne matične in predniške celice (HSPC – haematopoietic stem and progenitor cells), transducirane *ex vivo* z uporabo lentivirusnega vektorja, ki kodira humani gen za Wiskott-Aldrichev sindrom (WAS).

Ena 10–20-ml infuzijska vreča vsebuje $2-10 \times 10^6$ celic/ml

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi dimetilsulfoksid, raztopino humanega albumina in natrijev klorid. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje

ena infuzijska vreča z 10–20 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za intravensko uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za avtologno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rok uporabnosti po odtalitvi: 2 uri pri sobni temperaturi (20–25 °C).

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte in prevažajte zamrznjeno (< –130 °C). Infuzijsko vrečo hranite v kovinski kaseti, dokler ni vse pripravljeno za odtalitev in dajanje. Dokler zdravilo ni odtaljeno, ne odprite zaščitnega omota. Ko je zdravilo odtaljeno, ga ne zamrzujte ponovno.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z odpadnim materialom humanega izvora.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rim
Italija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1996/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

DIN:
COI ID:
SEC:
Lot:
ID vreče:

Za podatke o številu infuzijskih vreč in celic CD34⁺ na vrečo za tega bolnika glejte dokument z informacijami o seriji.

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZAŠČITNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Waskyra $2-10 \times 10^6$ celic/ml disperzija za infundiranje
etuvetidigen avtotemcel (celice CD34⁺)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Zdravilo vsebuje krvne celice humanega izvora.

Ena infuzijska vreča za posameznega bolnika vsebuje etuvetidigen avtotemcel v koncentraciji, odvisni od serije, obogatene populacije avtolognih celic CD34⁺, ki vsebuje krvotvorne matične in predniške celice (HSPC – haematopoietic stem and progenitor cells), transducirane *ex vivo* z uporabo lentivirusnega vektorja, ki kodira humani gen za Wiskott-Aldrichev sindrom (WAS).

Ena 10–20-ml infuzijska vreča vsebuje $2-10 \times 10^6$ celic/ml

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi dimetilsulfoksid, raztopino humanega albumina in natrijev klorid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje

ena infuzijska vreča z 10–20 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za intravensko uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za avtologno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

Rok uporabnosti po odtalitvi: 2 uri pri sobni temperaturi (20–25 °C).

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte in prevažajte zamrznjeno (< –130 °C). Infuzijsko vrečo hranite v kovinski kaseti, dokler ni vse pripravljeno za odtalitev in dajanje. Dokler zdravilo ni odtaljeno, ne odprite zaščitnega omota. Ko je zdravilo odtaljeno, ga ne zamrzujte ponovno.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo vsebuje krvne celice humanega izvora. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z odpadnim materialom humanega izvora.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rim
Italija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1996/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

DIN:
COI ID:
SEC:
Lot:
ID vreče:

Za podatke o številu infuzijskih vreč in celic CD34⁺ na vrečo za tega bolnika glejte dokument z informacijami o seriji.

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

INFUZIJSKA VREČA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Waskyra $2-10 \times 10^6$ celic/ml disperzija za infundiranje
etuvetidigen avtotemcel (celice CD34⁺)
intravenska uporaba

2. NAČIN UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

Rok uporabnosti po odtalitvi: 2 uri pri sobni temperaturi (20–25 °C).

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot:
DIN:
SEC:
ID vreče:
COI ID

Za podatke o številu infuzijskih vreč in celic CD34⁺ na vrečo za tega bolnika glejte dokument z informacijami o seriji.

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10–20 ml disperzije celic na vrečo

6. DRUGI PODATKI

Samo za avtologno uporabo.

PODATKI V DOKUMENTU Z INFORMACIJAMI O SERIJI, KI JE PRILOŽEN VSAKI POŠILJKI ZA ENEGA BOLNIKA

1. IME ZDRAVILA

Waskyra $2-10 \times 10^6$ celic/ml disperzija za infundiranje etuvetidigen avtotemcel (celice CD34⁺)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Obogatena populacija gensko spremenjenih avtolognih celic CD34⁺, ki vsebuje krvotvorne matične in predniške celice (HSPC – haematopoietic stem and progenitor cells), transducirane *ex vivo* z uporabo lentivirusnega vektorja, ki kodira humani gen za Wiskott-Aldrichev sindrom (WAS).

3. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT, TER ODMEREK ZDRAVILA

INFORMACIJE O DOBAVLJENIH SERIJAH

V pošiljko so vključene naslednje serije:

Številka serije	ID vreče	Volumen disperzije za infundiranje (ml)	Jakost ($\times 10^6$ celic/ml)	Skupaj celic CD34 ⁺ ($\times 10^6$)	Datum izteka roka uporabnosti zdravila (DD-MMM-LLLL)

Skupno število vreč:

Skupno število celic CD34⁺ ($\times 10^6$):

Dobavljeni odmerek (izračunan na podlagi telesne mase bolnika v času odvzema celic) je:

$\times 10^6$ CD34⁺ celic/kg

Najmanjši priporočni odmerek zdravila Waskyra, ki ga je treba uporabiti, je 7×10^6 celic CD34⁺/kg. V kliničnih preskušanjih so bili uporabljeni odmerki do 31×10^6 celic CD34⁺/kg.

Odmerek, ki bo infundiran, mora opredeliti lečeči zdravnik na podlagi skupnega števila dobavljenih celic CD34⁺, telesne mase bolnika v času zdravljenja in dejstva, da je treba vsebino vseh uporabljenih vreč porabiti v celoti.

Če je potrebna več kot ena vreča zdravila Waskyra, je treba pred infundiranjem poskrbeti, da bo volumen zdravila, ki bo infundiran, združljiv s priporočeno **omejitvijo DMSO**, tj. skupni volumen danega DMSO mora biti vedno $< 1 \%$ ocenjenega volumna plazme pri bolniku.

Največji volumen zdravila Waskyra, ki ga je treba uporabiti, mora biti zato vedno < 20 % ocenjenega volumna plazme bolnika.

4. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

5. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ta dokument shranite in ga imejte pri roki med pripravo zdravila Waskyra za uporabo.

Samo za avtologno uporabo.

6. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

NAVODILA ZA SHRANJEVANJE IN UPORABO

Shranjujte in prevažajte zamrznjeno (< -130 °C). Infuzijsko vrečo hranite v kovinski kaseti, dokler ni vse pripravljeno za odtalitev in dajanje. Dokler zdravilo ni odtaljeno, ne odprite zaščitnega omota. Ko je zdravilo odtaljeno, ga ne zamrzujte ponovno.

Rok uporabnosti: 6 mesecev pri < -130 °C. Rok uporabnosti po odtalitvi: 2 uri pri sobni temperaturi (20 °C – 25 °C).

7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA IN DRUGE INFORMACIJE, SPECIFIČNE ZA SERIJO

Informacije so predstavljene v preglednici v poglavju 3 zgoraj.

8. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo vsebuje krvne celice humanega izvora. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z odpadnim materialom humanega izvora.

9. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

COI ID:

Telesna masa ob prvem zbiranju (kg):

DIN:

SEC:

10. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B

00185 Rim
Italija

11. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1996/001

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo: Informacije za bolnika ali skrbnika

Waskyra 2–10 × 10⁶ celic/ml disperzija za infundiranje etuvetidigen avotemcel

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vi (ali vaš otrok) prejmete to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta izročila kartico za bolnika, ki vsebuje pomembne varnostne informacije o zdravljenju z zdravilom Waskyra. Natančno jih preberite in upoštevajte navodila na kartici.
- Kartico za bolnika vedno nosite s seboj in jo pokažite zdravniku ali medicinski sestri, kadar ju obiščete ali greste v bolnišnico.
- Informacije v tem navodilu so namenjene vam ali vašemu otroku, vendar bo v njem navedeno samo „vi“.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Waskyra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Waskyra
3. Kako se zdravilo Waskyra proizvaja in daje
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Waskyra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Waskyra in za kaj ga uporabljamo

Waskyra je zdravilo za gensko zdravljenje, ki vsebuje učinkovino etuvetidigen avtotemcel. Zdravilo za gensko zdravljenje deluje tako, da v telo dostavi gen za popravilo genetske okvare. To zdravilo je izdelano posebej za vas, in sicer iz vaših lastnih krvotvornih celic.

Zdravilo Waskyra se uporablja za zdravljenje resne bolezni, imenovane Wiskott-Aldrichev sindrom (WAS), pri osebah, starih šest mesecev in več, ki imajo mutacijo v genu WAS, za katere je primerna presaditev krvotvornih matičnih celic in za katere ni ustreznega skladnega družinskega člana, ki bi lahko daroval krvotvorne matične celice za presaditev. Krvotvorne matične celice so nezrele celice, ki se lahko razvijejo v vse vrste krvnih celic, vključno z belimi krvnimi celicami, rdečimi krvnimi celicami in trombociti (sestavino, ki pomaga pri strjevanju krvi).

Ljudje z Wiskott-Aldrichevim sindromom imajo mutacijo (spremembo) v genu, ki daje navodila za izdelavo beljakovine WAS. Beljakovina WAS pomaga pri premikanju in pravilnem delovanju belih krvnih celic v boju proti okužbam ter pri pravilni tvorbi trombocitov pri ustavljanju krvavitve. Mutacija v genu povzroči okvarjeno ali manjkajočo beljakovino WAS. To lahko povzroči življenjsko nevarne zaplete, kot so krvavitve in okužbe.

Zdravilo Waskyra se pripravi z uporabo lastnih krvotvornih matičnih celic, ki jih v laboratoriju spremenijo z uporabo virusa. Ta virus je bil spremenjen tako, da se v telesu ne more širiti, lahko pa v krvotvorne matične celice dostavi pravilno kopijo gena WAS. Spremenjene krvotvorne matične celice se bolniku vrnejo z infundiranjem (kapalno infuzijo), pri čemer lahko tvorijo krvne celice, ki so sposobne proizvajati beljakovino WAS, kar naj bi izboljšalo stanje bolezni.

Če imate kakršna koli vprašanja o delovanju zdravila Waskyra ali o tem, zakaj vam je bilo zdravilo predpisano, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Waskyra

Ne smete prejeti zdravila Waskyra

- če ste alergični na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da bi lahko bili alergični, se posvetujte z zdravnikom;
- če ste predhodno že prestali gensko zdravljenje, izdelano iz krvnih matičnih celic, ali alogensko presaditev krvotvornih matičnih celic z dokazi o rezidualnih celicah darovalskega izvora.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden prejmete zdravilo Waskyra

Zdravnik bo:

- preveril pljuča, srce, ledvice, jetra, možgane, kožo in ščitnico ter vitalne parametre, kot je krvni tlak. Pred zdravljenjem je potrebna splošna zdravstvena ocena;
- preveril, ali morda obstajajo znaki okužbe. Preden prejmete zdravilo Waskyra, je treba pozdraviti vsako okužbo;
- preveril, ali ste morda okuženi s hepatitisom B, hepatitisom C, humanim T-celičnim limfotropnim virusom (HTLV), virusom HIV ali mikoplazmo. Če imate aktivno okužbo z enim od teh povzročiteljev, se lahko zdravljenje z zdravilom Waskyra odloži ali zadrži;
- preveril vaš kostni mozeg in se prepričal, da nimate znakov levkemije ali mielodisplazije (bolezni, pri kateri vaš kostni mozeg ne tvori dovolj zdravih krvnih celic ali trombocitov). Če imate znake teh bolezni, se morda ne boste smeli zdraviti z zdravilom Waskyra.

Pred zdravljenjem z zdravilom Waskyra

- Preden boste prejeli zdravilo Waskyra, se zdravilo testira za zagotovitev, da ne vsebuje kužnih mikrobov, saj obstaja teoretično tveganje za okužbo. Zdravniki in medicinske sestre bodo ves čas infundiranja spremljali morebitne znake okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, mrzlica, znojenje, utrujenost, boleče grlo itd., in po potrebi zagotovili zdravljenje. Če se pojavijo takšni znaki in simptomi, se posvetujte z zdravnikom.

Ko boste prejeli zdravilo Waskyra

- Informacije o zdravilih na osnovi celic, kot je zdravilo Waskyra, je treba v bolnišnici hraniti 30 let. Shranili se bodo podatki z vašim imenom in priimkom ter številka serije zdravila Waskyra, ki ste ga prejeli.

Po zdravljenju z zdravilom Waskyra

- Po prejemu zdravila Waskyra vas bodo spremljali z rednimi krvnimi preiskavami. To bo vključevalo merjenje protiteles, znanih kot *imunoglobulini*, v krvi. Če je raven imunoglobulinov nizka, boste morda potrebovali nadomestno zdravljenje z imunoglobulini. Zdravnik se bo o tem po potrebi pogovoril z vami.

- Za preprečevanje in obvladovanje okužb boste morda prejeli protimikrobna zdravila (protibakterijska, protiglivična, protivirusna), zlasti v obdobju nevtropenije po kondicioniranju. Med hospitalizacijo je treba uvesti ukrepe za nadzor okužb in postopke izolacije v skladu z lokalnimi standardi.
- Virusno breme za citomegalovirus, virus Epstein-Barr, virus herpes simpleks in adenovirus se bo določalo tedensko na periferni krvi do 90. dneva. Če je test vedno znova negativen, se lahko testni interval po 90. dnevu podaljša. Če ste pozitivni na citomegalovirus, boste v skladu z lokalnimi standardi prejeli preventivno zdravljenje z ganciklovirjem, valganciklovirjem ali foskarnetom.
- Morda se bo število celic v krvi močno zmanjšalo, vključno s hudim zmanjšanjem števila nevtrofilcev, ki traja več tednov po kondicioniranju in infundiranju zdravila Waskyra. Zato vas bo treba pogosto spremljati s preiskavo celotne krvne slike vsaj šest tednov po infuziji ali do izboljšanja hematopoeze in obvladanja okužb v skladu s standardnimi smernicami in zdravniško presojo. Če se pri vas pojavijo utrujenost in šibkost, okužbe ter nagnjenost k podplutbam in krvavitvam, se posvetujte z zdravnikom. Podporno transfuzijo obsevanih koncentriranih eritrocitov in trombocitov je treba dajati v skladu z medicinsko presojo in prakso ustanove.
- Neuspešnost vsaditve je možno pomembno tveganje po infundiranju zdravila Waskyra. V primeru daljšega zmanjšanja števila nevtrofilcev je treba uvesti rastni faktor (granulocitne kolonije stimulirajoči faktor) za spodbujanje okrevanja kostnega mozga ali prej na podlagi zdravniške presoje. Če kljub uporabi granulocitne kolonije spodbujajočega faktorja neuspešnost vsaditve in nevtropenije vztrajata, se priporoča dajanje netransduciranih rezervnih avtolognih matičnih celic.
- Po zdravljenju vas bo morda treba spremljati do 15 let, da bi bolje razumeli dolgoročne učinke zdravila Waskyra.
- Če pred prejemom zdravila Waskyra in po njem potrebujete transfuzijo krvi, je treba krvne preparate, ki jih prejmete, obsevati. To pomeni, da bo zaradi zmanjševanja tveganja reakcije na transfuzijo zmanjšano število levkocitov, imenovanih limfociti. Zdravnik vas bo spremljal glede morebitne reakcije na transfuzijo krvi.
- Vnos novega gena v matične celice lahko prispeva k tveganju za nastanek krvnega raka, kot sta levkemija (rak belih krvnih celic) in limfom (rak limfocitov, belih krvnih celic, ki sodelujejo v obrambi telesa). Čeprav v kliničnih preskušanjih do zdaj ni dokazov o tem, je to še vedno mogoče zaradi narave zdravila. Po zdravljenju vas bo zdravnik spremljal glede morebitnih znakov levkemije ali limfoma ali malignih bolezni čvrstih organov.
- Zdravilo Waskyra se pripravi s pomočjo delov virusa, ki so bili spremenjeni tako, da ne morejo povzročiti okužbe. To lahko povzroči lažno pozitiven rezultat testa na HIV. Za izključitev okužbe z virusom HIV se lahko po potrebi uporabijo bolj specifični testi.
- Učinkovina v zdravilu Waskyra se lahko začasno izloči s krvjo, spermo, materinim mlekom ali telesnimi izločki, tj. postopkom, imenovanim izločanje. Po zdravljenju z zdravilom Waskyra zato ne boste mogli darovati krvi, krvnih sestavin (plazme), organov, tkiv ali celic.

Kdaj zdravljenja z zdravilom Waskyra ni mogoče opraviti

Proizvodnja zdravila Waskyra morda ne bo uspešna, če količina matičnih celic, zbranih iz vaše krvi, ne bo zadostna ali če se pri pripravi zdravila po zbiranju matičnih celic pojavijo težave. V tem primeru boste morda morali ponovno prestatu odvzem matičnih celic, če je to izvedljivo, ali pa vam bodo ponudili drugo zdravljenje.

Pred prejemom zdravila Waskyra boste prejeli zdravilo za kondicioniranje, da se odstranijo celice iz kostnega mozga, kar bo naredilo prostor za vsaditev gensko spremenjenih matičnih celic iz zdravila Waskyra v kostni mozeg.

Če zdravila Waskyra ni mogoče dati po tem, ko ste že prejeli zdravilo za kondicioniranje, ali če se spremenjene matične celice ne vsadijo v vaše telo, vam bo zdravnik morda dal infuzijo reševalnih celic iz predhodno odvzetega rezervnega vzorca (glejte tudi poglavje 3, „*Kako se daje zdravilo Waskyra*“). Reševalne celice nimajo dodanega delovnega gena *WAS* in ne bodo proizvajale beljakovine WAS. Za več informacij se obrnite na zdravnika.

Varnost in učinkovitost zdravila Waskyra pri bolnikih, mlajših od šest mesecev, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo, zato zdravila Waskyra ni mogoče dati bolnikom, mlajšim od šest mesecev.

Druga zdravila in zdravilo Waskyra

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili brez recepta.

- Vsaj en mesec pred dajanjem zdravil za mobilizacijo ali odvzemom vzorcev krvi in še vsaj 7 dni po infundiranju zdravila Waskyra ne smete jemati nobenih zdravil za zdravljenje okužbe z virusom HIV, saj bi ta zdravila lahko vplivala na tvorbo in zgodnje delovanje zdravila Waskyra.
- Šest tednov pred dajanjem zdravila za kondicioniranje ne smete prejeti cepiv, imenovanih **živa cepiva**, da se pripravite na zdravljenje z zdravilom Waskyra, niti ne po koncu zdravljenja, dokler vaš imunski sistem (obrambni mehanizem telesa) ne okreva.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Waskyra nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Nosečnost in dojenje

Zaradi možnih učinkov zdravila za kondicioniranje se to zdravljenje ne sme dajati med nosečnostjo. Učinki zdravila Waskyra pri nosečnicah niso znani. Po prejemu zdravila Waskyra se o nosečnosti posvetujte z zdravnikom.

Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči po zdravljenju z zdravilom Waskyra, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste ženska v rodni dobi, boste pred začetkom jemanja zdravil za mobilizacijo in kondicioniranje opravili test nosečnosti, da se preveri, da niste noseči.

Kontracepcija pri moških in ženskah

Če ste ženska v rodni dobi ali moški, ki lahko spočne otroka, morate od začetka zdravljenja z mobilizacijo in še vsaj 6 mesecev po prejemu zdravila Waskyra uporabljati učinkovito metodo za preprečevanje nosečnosti (kontracepcijo). O tem, katere kontracepcijske metode so primerne, se posvetujte z zdravnikom.

Dojenje

Med kondicioniranjem je treba zaradi možnih učinkov zdravila za kondicioniranje dojenje prekiniti. Ni znano, ali se sestavine zdravila Waskyra izločajo v materino mleko.

Zdravnik se bo z vami pogovoril o koristih dojenja za vašega otroka v primerjavi z morebitnimi tveganji zdravljenja.

Plodnost pri moških in ženskah

Po prejemu zdravila za kondicioniranje morda ne boste mogli zanositi ali spočeti otroka. Z zdravnikom se morate pred zdravljenjem pogovoriti o svojih možnostih. To lahko vključuje shranjevanje reprodukcijskega materiala (na primer jajčec, sperme) za poznejšo uporabo.

Zdravilo Waskyra vsebuje natrij in dimetilsulfoksid (DMSO)

To zdravilo vsebuje 35–560 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske/namizne soli) v enem odmerku. To je enako od 2 % do 28 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe. Priporočeno najvišjo raven vnosa natrija, ki za odrasle znaša 2 g/dan, je treba prilagoditi navzdol glede na potrebe otrok po energiji v primerjavi s tistimi pri odraslih.

To zdravilo vsebuje 55 mg/ml DMSO (snov, ki se uporablja za konzerviranje zamrznjenih celic), ki lahko povzroči nenadne hude alergijske reakcije. Zdravnik ali medicinska sestra vas mora pozorno spremljati glede morebitnih reakcij med infundiranjem in vsako uro še nadaljnje tri ure po infundiranju.

3. Kako se zdravilo Waskyra proizvaja in daje

Zdravilo Waskyra se izdelava iz lastnih krvotvornih matičnih celic, zato vam bodo za pripravo zdravila vašo kri odvzeli približno 2 do 3 mesece pred zdravljenjem. Matične celice se lahko zberejo iz vaše krvi, ki se odvzame iz vene. Za več podrobnosti se obrnite na zdravnika.

Kadar se matične celice pridobijo iz krvi:

- Preden boste prejeli zdravilo Waskyra, boste prejeli dve vrsti zdravil:
 - **zdravilo za mobilizacijo**, da se krvne matične celice premaknejo iz kostnega mozga v krvni obtok;
 - **zdravila za kondicioniranje**, da se v kostnem mozgu ustvari prostor za nove matične celice, ki jih boste prejeli.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo teh zdravil.

(Za več informacij o teh zdravilih, vključno z možnimi neželenimi učinki, glejte poglavje 3 „*Kako je bilo zdravilo Waskyra izdelano in dano*“ in poglavje 4 „*Možni neželeni učinki*“.)

- Krvne matične celice bodo odvzete iz začasno vstavljenega centralnega venskega katetra. Centralni venski kateter je tanka, prožna cevka, ki jo zdravnik vstavi v veliko veno za dostop do krvnega obtoka. Pred začetkom kondicioniranja bo vstavljen še en kateter, ki bo omogočal infundiranje zdravila Waskyra in drugih zdravil ter odvzem krvi za testiranje. Med vstavljanjem katetra se lahko pojavijo neželeni učinki, kot so okužbe in krvavitve, vendar se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Zdravnik in medicinske sestre vas bodo spremljali glede morebitnih zapletov.
- Najprej boste prejeli zdravilo za t. i. mobilizacijo, da se bodo krvne matične celice iz kostnega mozga pomaknile v krvni obtok (glejte poglavje 2 „*Opozorila in previdnostni ukrepi*“).
- Nato bo krvne matične celice mogoče zbrati z napravo, ki ločuje komponente krvi (*naprava za aferezo*). Zbiranje zadostne količine krvnih matičnih celic za izdelavo zdravila Waskyra lahko traja več kot en dan.

Zbrane matične celice iz krvi bodo razdeljene na:

- **rezervni vzorec**, ki bo zamrznjen in shranjen ter bo namenjen uporabi kot reševalne matične celice, če zdravilo Waskyra ne bo mogoče dati ali ne bo delovalo (glejte „*Kdaj zdravljenja z zdravilom Waskyra ni mogoče opraviti*“ v poglavju 2);
- **vzorec za zdravljenje**, ki bo poslan proizvajalcu, da bo izdelal zdravilo Waskyra in pri tem v matične celice v vzorcu vstavil delujočo kopijo gena WAS.

Kako boste prejeli zdravilo Waskyra

- Zdravilo Waskyra bodo dali zdravniki, usposobljeni za uporabo tovrstnih zdravil, v kvalificiranem zdravstvenem centru.
- Zdravilo Waskyra se daje s kapalno infuzijo (infuzijo) v veno (intravensko) prek centralnega venskega katetra. Možno je, da boste prejeli več kot eno vrečo zdravila.
- Zdravniki bodo preverili, ali so vse infuzijske vreče z zdravilom Waskyra identificirane kot izdelane iz vašega vzorca.
- Zdravilo Waskyra je enkratno zdravljenje. Ne boste ga prejeli ponovno.

Kdaj	Kaj se zgodi	Zakaj
Približno 2 meseca pred infundiranjem zdravila Waskyra	Zdravila za mobilizacijo se dajejo s podkožno injekcijo od 4 do 6 dni.	Za premik krvnih matičnih celic iz kostnega mozga v krvni obtok.
Približno 2 meseca pred infundiranjem zdravila Waskyra	Mobilizirana kri se odvzame v 2 do 3 dneh.	Za pridobivanje krvnih matičnih celic za izdelavo zdravila Waskyra. Del odvzetih matičnih celic se hrani ločeno, da se po potrebi uporabijo kot reševalne celice.
Približno 3 tedne pred infundiranjem zdravila Waskyra	Zdravilo, imenovano rituksimab, se prek katetra infundira enkrat v veno.	Za zmanjšanje števila vseh belih krvnih celic, ki tvorijo protitelesa, usmerjena proti vašemu telesu, in za pomoč gensko popravljenim celicam, da se vzpostavijo po infundiranju zdravila Waskyra.
5 dni pred infundiranjem zdravila Waskyra	Dve zdravili za kondicioniranje (busulfan in fludarabin) se dva do tri dni dajeta v bolnišnici prek katetra v veno.	Za pripravo kostnega mozga na zdravljenje. Ti zdravili uničujeta celice v kostnem mozgu, zato da jih lahko nadomestijo gensko popravljene celice iz zdravila Waskyra.
Od 15 do 30 minut pred infundiranjem zdravila Waskyra	Lahko se da zdravilo, imenovano antihistaminik.	Za preprečevanje alergijske reakcije na infuzijo.
Začetek infundiranja zdravila Waskyra	Zdravilo Waskyra se daje s kapalno infuzijo (infundiranjem) v veno. To bo potekalo v bolnišnici in bo trajalo približno 30 minut za vsako infuzijsko vrečo. Število	Injiciranje matičnih celic, ki vsebujejo pravi gen WAS, v krvni obtok, ki jih bodo nato prenesel v vaš kostni mozeg

	vreč se bo med bolniki razlikovalo.	
Po infundiranju zdravila Waskyra	V bolnišnici boste ostali približno štiri do osem tednov.	Za okrevanje. Spremljali vas bodo, da bi preverili, ali zdravljenje deluje, in da lahko zdravijo morebitne neželene učinke, dokler zdravnik ne bo presodil, da je varno, da zapustite bolnišnico.

4. Možni neželeni učinki

Med kliničnimi preskušnji, izvedenimi z zdravilom Waskyra, samemu zdravilu niso bili pripisani nobeni neželeni učinki. Vendar lahko postopki in zdravila, ki so potrebni za prejem zdravila, v kombinaciji z vašim bolezenskim stanjem povzročijo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki – nemudoma poiščite zdravniško pomoč

Takoj poiščite nujno zdravniško pomoč, če opazite kar koli od naslednjega (lahko je resno):

Kombinacija več naslednjih simptomov: zvišana telesna temperatura ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), mrzlica, kašelj, zasoplost, hiter srčni utrip, zmedenost, zelo slabo počutje. To lahko kaže na resne okužbe (vključno z okužbo, ki jo povzroča gliva *Aspergillus*), sepsa (vključno s sepsa, ki jo povzroča bakterija *Pseudomonas*) ali aspiracijsko pljučnico – nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Neobičajne podplutbe ali krvavitve, bleda koža, skrajna utrujenost, zmedenost, zmanjšano uriniranje ali oteklost nog/gležnjevi lahko kažejo na krvne strdke v majhnih krvnih žilah, t. i. trombotična mikroangiopatija – poiščite nujno medicinsko pomoč;

Kombinacija bolečine v želodcu/trebuhi, oteklosti, nenadnega povečanja telesne mase, porumenelosti kože ali oči (zlatenica) in temnega urina kaže na hudo bolezen jeter (venookluzivna bolezen jeter), ki se lahko pojavi po prejemu zdravil za kondicioniranje – takoj pokličite zdravnika.

Krvavitev iz zgornjega dela prebavil: bruhanje krvi ali snovi z videzom mlete kave, črno, katranasto blato, občutek omedlevice ali omotica – takoj poiščite zdravniško pomoč.

Hude preobčutljivostne (alergijske) reakcije, ki lahko vključujejo šok: izpuščaj ali koprivnico, srbenje, rdečico, oteklost ustnic, obraza, jezika ali grla, piskajoče dihanje ali težko dihanje, omotico ali omedlevico – takoj poiščite nujno medicinsko pomoč.

Transfuzijska reakcija (med transfuzijo ali po njej): zvišana telesna temperatura ali mrzlica, zasoplost, bolečine v prsih/hrbtu, temen urin – takoj poiščite zdravniško pomoč.

Drugi neželeni učinki (navedeni po pogostnosti, ki se začne z najpogostejšo)

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Stomatitis (bolečine ali razjede v ustih)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Gripa (influenca)

Okužbe sečil

Nevtropenija (nizko število belih krvnih celic)

Anemija (nizko število rdečih krvnih celic)

Bolečine v trebuhu

Driska, hemoragična (krvava driska)
Bruhanje
Koprivnica
Šok
Oteklost ustnic
Aftozna razjeda (razjede v ustih)
Eritem (pordelost kože)
Pireksija (zvišana telesna temperatura)
Vnetje sluznice (vnetje sluznice ust, nosu/grla ali črevesja)
Zvišane ravni jetrnih encimov (zvišane vrednosti jetrnih encimov, vidne pri krvnih preiskavah)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno prek nacionalnega centra za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Waskyra

Te informacije so namenjene samo zdravnikom.

Ker se bo to zdravilo uporabljalo v bolnišnici, je za pravilno shranjevanje zdravila pred uporabo in med njo ter za pravilno odstranjevanje odgovorna bolnišnica.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na zunanjem vsebniku in oznakah na infuzijskih vrečah.

Ne uporabljajte tega zdravila, če je infuzijska vreča poškodovana ali pušča.

Shranjujte pri temperaturi $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$. Zdravila ne odtalite, dokler ni pripravljeno za uporabo. Ko je zdravilo odtaljeno, ga shranjujte pri sobni temperaturi ($20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$) in uporabite v dveh urah. Pri zdravilih, formuliranih z 2×10^6 celic/ml, mora biti najdaljši čas pri sobni temperaturi 45 minut. Ne zamrzujte znova.

Infuzijsko vrečo(-e) shranjujte v kovinski kaseti(-ah) do odtalitve.

Pred odtalitvijo ne odpirajte zaščitnega omota.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z materialom, pridobljenim iz človeka.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Waskyra

Učinkovina je etuvetidigen avtotemcel in je sestavljena iz vaših matičnih celic, ki vsebujejo delujoče kopije gena WAS.

Ena infuzijska vreča zdravila Waskyra za posameznega bolnika vsebuje $2\text{--}10 \times 10^6$ celic/ml obogatene populacije celic CD34+ v koncentraciji, odvisni od serije.

Druge sestavine zdravila so dimetilsulfoksid (DMSO), natrijev klorid in raztopina humanega albumina (glejte poglavje 2, „Zdravilo Waskyra vsebuje natrij in dimetilsulfoksid (DMSO)“).

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene človeške krvne celice.

Izgled zdravila Waskyra in vsebina pakiranja

Disperzija zdravila Waskyra za infundiranje je bistra do rahlo motna, brezbarvna do rumena ali rožnata disperzija celic.

Zdravilo Waskyra je na voljo v 50 mililitrskih infuzijskih vrečah iz etilen-vinilacetata (EVA), ki vsebujejo 10–20 ml disperzije za infundiranje. Vsaka infuzijska vreča z dvema razpoložljivima nastavkoma za iglo je pakirana v zaščitni oмот iz etilen-vinilacetata in nameščena znotraj kovinske kasete.

Zdravilo Waskyra se iz proizvodnega obrata v skladiščne prostore zdravstvenega centra pošlje v kriogenski posodi za prevoz, v kateri je lahko več kovinskih kaset, namenjenih istemu bolniku. Ena kovinska kasete vsebuje eno infuzijsko vrečo zdravila Waskyra.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rim
Italija

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pomembno je, da pred dajanjem zdravila Waskyra preberete celotno vsebino tega postopka.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokovanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo Waskyra je treba v prostorih ustanove prenašati v zaprtih neprepustnih vsebnikih, ki so odporni na udarce.

- To zdravilo vsebuje gensko spremenjene človeške krvne celice. Za preprečitev morebitnega prenosa infekcijskih bolezni morajo zdravstveni delavci, ki ravnaajo z zdravilom Waskyra, izvesti ustrezne previdnostne ukrepe (nositi rokavice, zaščitna oblačila in zaščito za oči).

- Zdravilo Waskyra mora biti vedno na temperaturi $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, dokler vsebina vreče ni odtaljena in pripravljena za infundiranje.
- Skupno število infuzijskih vreč, ki jih je treba uporabiti, mora biti potrjeno tudi z informacijami za posameznega bolnika v dokumentu z informacijami o seriji (LIS – Lot information sheet).

Opredelitev odmerka, ki ga je treba uporabiti

- Skrbno je treba premisliti o volumnu infuzije v povezavi s starostjo in telesno maso bolnika. Če je odmerek zdravila Waskyra v več kot eni vreči, je treba pred infundiranjem poskrbeti, da bo volumen zdravila, ki bo infundiran, združljiv s priporočeno omejitvijo DMSO, tj. skupni volumen danega DMSO mora biti vedno $< 1\%$ ocenjenega volumna plazme pri bolniku. Največji volumen zdravila Waskyra, ki ga je treba uporabiti, mora biti zato vedno $< 20\%$ ocenjenega volumna plazme bolnika.

Priprava za infuzijo

- Bolniku je lahko namenjenih več infuzijskih vreč. Vsaka infuzijska vreča je v zaščitnem omotu, ta pa v kovinski kaseti.
- Infuzijske vreče z zaščitnim omotom je treba hraniti v kovinski kaseti v plinasti fazi tekočega dušika pri $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, dokler ni vse pripravljeno na odtajanje in infundiranje.
- Preverite vse infuzijske vreče in se v dokumentu z informacijami o seriji prepričajte, da datum izteka roka uporabnosti zdravila pri nobeni infuzijski vreči ni potekel.

Preverjanje pred odtajanjem

- Ne odstranjujte kovinske kasete iz kriogenske posode in ne odtajajte zdravila Waskyra, dokler bolnik ni pripravljen na infundiranje. Čas odtajanja infuzijskih vreč, v katerih je zdravilo Waskyra, in infundiranja je treba uskladiti. Vnaprej potrdite čas infundiranja in začetek prilagodite odtajanju, tako da bo zdravilo Waskyra na voljo za infundiranje, ko bo bolnik pripravljen.
- Odprite kovinsko kaseto in pred odtajanjem preverite, ali sta zaščitni omot in infuzijska vreča še cela. Če je infuzijska vreča kakor koli poškodovana, upoštevajte lokalne smernice za ravnanje z odpadnim materialom, pridobljenim iz človeka, in takoj stopite v stik z imetnikom dovoljenja za promet z zdravilom.
- Pred odtajanjem zdravila Waskyra je treba preveriti, ali se identiteta bolnika ujema z edinstvenimi informacijami o bolniku, navedenimi na oznakah na ovojnini. Zdravilo Waskyra je namenjeno samo za avtologno uporabo. Če se informacije na oznaki, ki je na infuzijski vreči in je specifična za bolnika, ne ujemajo s predvidenim bolnikom, zdravila Waskyra ne odtajajte in ne infundirajte.

Odtaljevanje

- Ko infuzijsko vrečo previdno vzamete iz kovinske kasete, jo v nadzorovani napravi za odtaljevanje odtalite pri $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, medtem ko je še v zatesnjenem zaščitnem omotu, dokler v njej ne bo več vidnega ledu.
- Ko je odtaljevanje končano, je treba vrečo takoj odstraniti iz naprave za odtaljevanje. Da se ohrani viabilnost zdravila, je priporočljivo zdravilo Waskyra uporabiti takoj, ko je odtaljevanje končano. Dajanje je treba dokončati v dveh urah od odtalitve.
- Previdno odprite zaščitni omot, da odstranite infuzijsko vrečo, ki jo je treba do infundiranja hraniti pri sobni temperaturi ($20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$). Infuzijsko vrečo nežno gnetite, da ponovno suspendirate celice. Treba je pregledati, ali infuzijska vreča vsebuje kakršne koli preostale vidne celične skupke. Kepice celičnega materiala bi se morale z nežnim ročnim mešanjem razpustiti. Vreče ne stresajte.

- Infuzijske vreče pred infundiranjem ne smete spirati, obračati navzdol, vzorčiti in/ali resuspendirati v novem mediju.
- Zdravila Waskyra ne smete obsevati, saj bi ga to lahko deaktiviralo.
- Če je za odmerek za zdravljenje bolnika dostavljena več kot ena infuzijska vreča, je treba naslednjo vrečo odtaliti šele, ko je vsebina prejšnje vreče do konca infundirana.

Dajanje

- Zdravilo Waskyra je treba dati v obliki intravenske infuzije skozi centralni venski kateter v skladu s standardnimi postopki, ki so v ustanovi vpeljeni pri dajanju zdravil za celično terapijo.
- Priporočen komplet za dajanje je sestavljen iz kompleta za transfuzijo krvi, opremljenega z 200 µm filtrom.
- Da je ohranjena čim večja viabilnost zdravila, je treba vsako vrečo infundirati z gravitacijo v dveh urah po odtalitvi, kar vključuje tudi morebitne prekinitve med infundiranjem.
- Največja hitrost infundiranja znaša 5 ml/kg/h, vsebino vsake vreče pa je treba infundirati v približno 30 minutah.
- Če je potrebna več kot ena vreča zdravila Waskyra, je treba odtaliti eno vrečo zdravila naenkrat.
- Bolnike, ki še niso bili izpostavljeni DMSO, je treba skrbno spremljati. Po infundiranju je treba še tri ure spremljati življenjske znake (krvni tlak, srčni utrip in nasičenost s kisikom) in pojav morebitnih simptomov.
- Da infundirate čim več celic v bolnika, ob koncu infundiranja izplaknite vse zdravilo Waskyra, ki je ostalo v infuzijski vreči in vseh povezanih cevkah, z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. Skrbno je treba premisliti o volumnu infuzije v povezavi s starostjo in telesno maso bolnika.

Previdnostni ukrepi, ki jih je treba izvesti ob odstranjevanju zdravila

Neuporabljeni zdravila in vse snovi, ki so bile v stiku z zdravilom Waskyra (trdni in tekoči odpadki), je treba obravnavati in odstranjevati kot potencialno infektivne odpadke skladno z lokalnimi smernicami o ravnanju z materialom humanega izvora.

Nenamerna izpostavljenost

- V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalne smernice za ravnanje z materiali humanega izvora. Delovne površine in materiale, ki so morda prišli v stik z zdravilom Waskyra, je treba razkužiti z ustreznim razkužilom.