

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Waskyra 2–10 × 10⁶ celler/ml infusionsvätska, dispersion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Waskyra (etuvetidigen autotemcel) är en genetiskt modifierad autolog CD34⁺-cellberikad population som består av hematopoetiska stam- och progenitorceller (HSPC) transducerade *ex vivo* med en lentiviral vektor som kodar för genen för humant Wiskott-Aldrichs syndrom (WAS).

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje patientspecifik infusionspåse med Waskyra innehåller etuvetidigen autotemcel i en tillverkningsberoende koncentration av en genetiskt modifierad autolog CD34⁺-cellberikad population.

Läkemedlet är förpackat i en eller flera infusionspåsar som sammanlagt innehåller en dispersion för infusion på 2–10 × 10⁶ celler/ml av en viabel CD34⁺-berikad cellpopulation suspenderad i en kryokonserverande lösning.

Varje patientspecifik infusionspåse innehåller 10–20 ml dispersion för infusion.

Den kvantitativa informationen om läkemedlet, inklusive den tillverkningsberoende koncentrationen och antalet infusionspåsar som ska administreras, visas i det informationsblad om tillverkningsbroschen som åtföljer läkemedlet för behandling.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 3,5 mg natrium per ml och 55 mg dimetylsulfoxid (DMSO) per ml (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, dispersion

En klar till lätt grumlig, färglös till gul eller rosa dispersion.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutisk indikation

Waskyra är avsett för behandling av patienter från 6 månaders ålder med Wiskott-Aldrichs syndrom (WAS) som har en mutation i WAS-genen och för vilka hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) är lämplig och det inte finns någon lämplig human leukocytantigen (HLA)-matchad besläktad donator av hematopoetiska stamceller.

4.2 Dosering och administreringssätt

Waskyra måste administreras på en kvalificerad behandlingsklinik av en läkare som har erfarenhet av hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) och är utbildad för administrering och hantering av patienter som behandlas med läkemedlet.

Innan mobilisering, aferes och konditioneringsbehandling med reducerad intensitet inleds måste det bekräftas att transplantation av hematopoetiska stamceller (HSCT) lämpar sig för patienten.

Läkare hänvisas till produktresumén för de läkemedel som används för förbehandling, mobilisering till perifert blod och konditionering för att säkerställa lämplig vägledning för patienten.

Dosering

Waskyra är endast avsedd för autolog användning och ska administreras en gång (se avsnitt 4.4).

Behandlingen består av en engångsdos för infusion som innehåller en dispersion av viabla CD34⁺-celler i en eller flera infusionspåsar.

Dosen av Waskyra för administrering måste fastställas utifrån patientens kroppsvikt vid infusionstillfället.

Den lägsta rekommenderade dosen är 7×10^6 CD34⁺-celler/kg kroppsvikt.

Den maximala mängden Waskyra för administrering bör motsvara < 20 % av patientens uppskattade plasmavolym (se avsnitt 4.4 och avsnitt 6.6).

Se det medföljande informationsbladet om tillverkningsatsen för ytterligare information avseende dosen.

Förbehandling och konditionering

Den behandlande läkaren ska bekräfta att administrering av autolog HSPC-genterapi är kliniskt lämpligt för patienten innan rituximab och konditionering sätts in (se avsnitt 4.4).

Konditionering ska inte inledas förrän samtliga infusionspåsar som utgör Waskyra-dosen har tagits emot och finns tillgängliga på behandlingskliniken, och det har bekräftats att uppsättningen med autologa reservceller för back-up finns tillgängliga.

Mobilisering till perifert blod och aferes

De autologa CD34⁺-cellerna är isolerade från mobiliserat perifert blod. Detta uppnås genom aferes(er) efter mobilisering till perifert blod.

För att få fram CD34⁺-celler för tillverkning av läkemedel och autologa reserver måste patienterna genomgå mobilisering av hematopoetiska stam- och progenitorceller (HSPC) med granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) och plerixafor följt av leukaferes.

Ett sammanlagt insamlingsmål för HSPC på 40×10^6 CD34⁺-celler/kg rekommenderas för läkemedeltillverkning. Minst 3×10^6 CD34⁺-celler/kg ska dessutom samlas in som autologa reservceller. Reservcellerna kan utvinnas genom antingen mobiliserad perifer blodafäres eller benmärgsaspiration.

Förbehandling med rituximab och konditioneringsbehandling med reducerad intensitet

Busulfan och fludarabin är de rekommenderade konditioneringsläkemedlen.

	Dagar före infusionen	Doseringsregim	Dos
Rituximab	Dag -22 (+/- 1 dag)	Infusion av en engångsdos i.v rituximab, en monoklonal antikropp anti-CD20, rekommenderas dag -22 (+/- 1 dag) före infusionen med Waskyra, för att uppnå B-cellsdepletion före behandlingen. Infusionshastigheten ska överensstämma med produktresumén. För att minska förekomsten av potentiella biverkningar ska infusion med rituximab föregås av lämplig premedicinering med i.v antihistaminläkemedel, paracetamol och steroider, enligt standardrutiner. Dessa bör upprepas efter 6 timmar.	375 mg/m ²
Busulfan	Dag -4 till dag -2	Patienterna kommer att få kroppsviktbaseade doser av i.v busulfan. Patienterna beräknas få totalt 8 doser var sjätte timme från dag -4 till dag -2. Om AUC-målet på 48 000 ng/ml*h ($\pm 10\%$) inte uppnås vid 8 doser kan ytterligare doser administreras. Doseringen ska avbrytas om AUC-målet uppnåddes före den åttonde dosen. Dosjustering ska utföras enligt de farmakokinetiska nivåerna för busulfan för att uppnå det kumulativa AUC-målet på 48 000 ng/ml*h ($\pm 10\%$). Infusionen med Waskyra-cellerna ska planeras så att en washout-tid på minst 24 timmar från den sista dosen busulfan är möjlig.	Startdosen busulfan baseras på patientens vikt enligt följande schema: • 1 mg/kg/dos (< 9 kg); • 1,2 mg/kg/dos (9–16 kg); • 1,1 mg/kg/dos (> 16–23 kg); • 0,95 mg/kg/dos (> 23–34 kg); • 0,8 mg/kg/dos (> 34 kg). De efterföljande doserna av busulfan ska justeras utifrån farmakokinetisk (PK) provtagning. Den farmakokinetiska analysen av busulfan ska utföras genom seriell blodprovtagning före och efter infusionen av minst två separata doser, vanligtvis den första och femte dosen. Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt behandlingen med busulfan för att uppnå det kumulativa AUC-målet på 48 000 ng/ml*h ($\pm 10\%$). En dosjustering bör göras om total beräknad AUC visar en avvikelse på mer än 10 %

			från målet (total beräknad AUC är < 43 200 ng/ml*h eller > 52 800 ng/ml*h). Antalet doser av busulfan kan minskas om kumulativ beräknad AUC är för hög.
Fludarabin	Dag -4 och dag -3	Fludarabin administreras i.v en gång dagligen under dag -4 och dag -3. Infusionshastigheten ska överensstämma med produktresumén för fludarabin.	30 mg/m ² /dag
C = area under kurvan, i.v = intravenöst, PK = farmakokinetisk, m ² = kvadratmeter			

Förebyggande och hantering av infektioner under förbehandling

Profylaktisk och empirisk användning av antimikrobiella medel (mot bakterier, svamp, virus) bör övervägas för att förebygga och hantera infektioner, särskilt under den neutropena perioden efter konditionering (se avsnitt 4.4). Åtgärder för infektionskontroll och isolering bör utföras under sjukhusinläggningen i enlighet med lokala vådrutiner.

Premedicinering

Det rekommenderas att läkemedel mot allergiska reaktioner, såsom intravenöst antihistamin administreras 15–30 minuter före infusion av Waskyra för att minska risken för en allergisk reaktion mot infusionen.

Särskilda populationer

Äldre

Waskyra har inte studerats hos patienter > 65 år.

Patienter som är seropositiva för humant immunbristvirus (hiv), hepatit B-virus (HBV) eller hepatit C-virus (HCV)

Waskyra har inte studerats hos patienter med HIV-1, HIV-2, aktivt HBV eller aktivt HCV. Patienterna bör screenas för HIV-1, HIV-2, HBV och HCV och alla andra smittämnen i enlighet med lokala riktlinjer innan cellerna samlas in för framställning.

Patienter med allvarliga hematologiska sjukdomar

Waskyra har inte studerats hos patienter som lider av myelodysplasi, cytogenetiska förändringar som är kännetecknande för myelodysplastiskt syndrom eller akut myeloisk leukemi eller andra allvarliga hematologiska störningar. Behandling med Waskyra rekommenderas inte hos dessa patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Waskyra har ännu inte fastställts hos patienter < 6 månaders ålder. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Waskyra är endast avsett för intravenös infusion.

Inför infusionen med Waskyra måste det säkerställas att patientens identitet överensstämmer med de unika personuppgifter som finns på etiketterna på infusionspåsen/infusionspåsarerna med Waskyra och

medföljande dokumentation. Om det behövs mer än en påse Waskyra bör endast en påse läkemedel infunderas åt gången. Det totala antalet infusionspåsar som ska administreras måste stämma överens med den patientspecifika informationen på tillverkningssatsens informationsblad (se avsnitt 4.4).

Infusionen med Waskyra ska planeras så att en washout-tid på minst 24 timmar från den sista dosen busulfan är möjlig.

Tidpunkten för upptining och infusion av Waskyra ska samordnas. Startpunkten för infusion ska bekräftas i förväg och justeras utifrån tid för upptiningen så att Waskyra är tillgängligt för infusion när patienten är redo. För att bibehålla läkemedlets viabilitet rekommenderas det att Waskyra ges omedelbart, direkt efter upptiningen. Administreringen måste vara genomförd inom 2 timmar efter upptiningen.

Administrering

Ge läkemedlet i form av en intravenös infusion via en central venkateter. Om mer än en påse Waskyra tillhandahålls bör en påse läkemedel tas upp åt gången.

Varje påse ska ges som infusion med en hastighet på högst 5 ml/kg/h, inom cirka 30 minuter. Det rekommenderade administreringssetet består av ett blodtransfusionsset utrustat med ett filter på 200 µm.

Patienterna ska övervakas noga före, under och efter infusion. Vitalparametrar (blodtryck, hjärtfrekvens och syrgasmättnad) samt uppkomsten av eventuella symtom ska kontrolleras var tionde minut under infusionen och en gång i timmen, under 3 timmar, efter infusionen (se avsnitt 4.4).

Patienterna bör övervakas ofta genom fullständig blodstatus i minst 6 veckor efter infusionen eller fram till återhämtning av hematopoes och infektioner som hanteras enligt standardriktlinjer och medicinsk bedömning (se avsnitt 4.4).

För utförliga anvisningar om beredning, administrering, åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering och kassering av Waskyra, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare behandling med hematopoetisk stamcellsgenterapi eller med allogen HSC-transplantation med evidens för kvarvarande celler från donator.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

Regler för spårbarhet av läkemedel som används för cellbaserad avancerad terapi ska tillämpas. För att garantera spårbarheten ska läkemedlets namn, tillverkningssatsnummer och namnet på den behandlade patienten sparas i 30 år efter läkemedlets utgångsdatum.

Autolog användning

Waskyra är endast avsett för autolog användning och får under inga omständigheter ges till andra patienter. Waskyra får inte administreras om informationen på produktetiketterna och informationsbladet om tillverkningssatsen inte överensstämmer med patientens identitet.

Åldersrelaterade biverkningar

Det är tillrådligt att administrera genterapi vid ung ålder. Risken för autoimmunitet före genterapi, liksom risken för ofullständig reversering av klinisk autoimmunitet efter genterapi, verkade vara högre

i åldersgruppen > 5 år. Äldre patienter kan också behöva genomgå noggrann screening för tillstånd som kan innebära en högre risk för biverkningar vid konditionering.

Mobilisering, rituximab och konditioneringsläkemedel

Varningar och försiktighet i fråga om mobilisering, rituximab och konditioneringsläkemedel måste övervägas innan cellinsamling planeras för framställning.

Komplikationer efter central venkateter (CVK)

Infektioner och blödning i samband med användning av CVK har rapporterats i kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). Patienterna ska noga övervakas avseende potentiella infektioner och kateterrelaterade komplikationer.

Överkänslighet och infusionsrelaterade reaktioner

Dimetylsulfoxid (DMSO), ett av hjälpämnen i Waskyra, är känt för att möjligen orsaka allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi. Patienterna ska övervakas noga under och efter infusion. Vitalparametrar (blodtryck, hjärtfrekvens och syrgasmättnad) samt uppkomsten av eventuella symtom ska kontrolleras innan infusionen startar, ungefär var tionde minut under infusionen och en gång i timmen, under 3 timmar, efter infusionen.

Före infusionen ska det säkerställas att den totala volym DMSO som administreras förblir < 1 % av patientens uppskattade plasmavolym. Den maximala mängden Waskyra för administrering ska därför motsvara < 20 % av patientens uppskattade plasmavolym (se avsnitt 6.6).

Långvarig cytopeni och utebliven implantation

Patienter kan uppvisa svåra cytopenier, inräknat svår neutropeni, definierat som antalet neutrofila granulocyter (ANC) < 500/µl, under flera veckor efter konditioneringsbehandling med reducerad intensitet och infusion med Waskyra. Patienterna bör övervakas ofta med hjälp av fullständig blodstatus i minst 6 veckor efter infusionen eller fram till dess att hematopoesen återhämtar sig och infektioner hanteras enligt standardriktlinjer och medicinsk bedömning. Understödjande transfusion av bestrålade packade röda blodkroppar och blodplättar ska ges i enlighet med medicinsk bedömning och institutionell praxis.

Utebliven implantation är en potentiellt viktig risk som definieras som ett misslyckande att uppnå ett absolut antal neutrofila granulocyter (ANC) på > 500 celler/µl utan några tecken på benmärgsåterhämtning (dvs. hypocellulär benmärg) dag 60 efter infusionen med Waskyra. Vid ihållande neutropeni ska G-CSF sättas in för att stimulera benmärgsåterhämtningen, eller tidigare, på grundval av medicinsk bedömning. Om utebliven implantation och neutropeni kvarstår trots användningen av granulocytmobiliserande läkemedel, rekommenderas administrering av de icke-transducerade autologa reservstamcellerna.

Överföring av smittämne

Även om Waskyra har testats avseende sterilitet och mykoplasma finns det en risk för överföring av smittämnen. Hälso- och sjukvårdspersonal som administrerar Waskyra måste därför övervaka patienterna avseende tecken och symtom på infektioner efter behandling och vid behov behandla dem på lämpligt sätt.

Serologisk testning

Samtliga patienter ska testas avseende HIV-1/2, HTLV-1/2, HBV, HCV och mykoplasma före mobilisering för att säkerställa att det cellulära källmaterialet accepteras för framställning av Waskyra.

Interferens med hivtestning

På grund av att begränsade och korta sekvenser av genetisk information är identiska mellan den lentivirala vektor som används för att skapa Waskyra och hiv, så kan vissa nukleinsyratester (NAT) för hiv ge ett falskt positivt resultat.

Patienter som har fått Waskyra tenderar därför att uppvisa ett positivt testresultat för hiv vid analyser baserade på polymeraskedjereaktioner (PCR) på grund av införande av provirus med lentiviral vektor, vilket leder till ett falskt positivt test för hiv. Patienter som har fått Waskyra bör därför inte screenas avseende hivinfektion med PCR-baserad analys.

Antiretroviral användning

Patienterna bör inte ta antiretrovirala läkemedel från minst en månad före mobiliseringen tills minst 7 dagar efter infusionen med Waskyra (se avsnitt 4.5). Om en patient behöver antiretroviral behandling efter att ha exponerats för hiv/HTLV bör insättning av behandling med Waskyra fördröjas tills en Western Blot-analys för hiv/HTLV och virusbelastningsanalys har utförts 6 månader efter exponering.

Risk för insertiononkogenes

Det finns en teoretisk risk för leukemi eller lymfom efter behandling med Waskyra. Om malignitet misstänks eller bekräftas måste innehavaren av godkännandet för försäljning kontaktas för detaljerade instruktioner om provtagning för insättningsplatsanalys (ISA) av vektorn och testning av klonal spridning (se checklisten för utredning av malignitet och kontaktuppgifterna till innehavaren av godkännandet för försäljning i verktygen för utbildning/säkerhetsrådgivning).

Donation av blod, organ, vävnad och celler

Patienter som behandlas med Waskyra får inte donera plasma, blod, organ, vävnader och celler för transplantation vid något tillfälle i framtiden. Denna information står i patientkortet som måste överlämnas till patienten efter behandlingen.

Efter administrering av Waskyra

Efter infusionen ska standardbehandling efter HSPC-transplantation följas.

Virusbelastningen för cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barrvirus (EBV), herpes simplex virus-6 (HSV6) och adenovirus ska fastställas varje vecka genom polymeraskedjereaktion (PCR) på perifert blod fram till dag +90. Vid upprepat negativt resultat kan testintervallet förlängas efter dag +90. Om försökspersonen testar positivt för CMV administreras förebyggande behandling med ganciklovir, valganciklovir eller foskarnet, i enlighet med lokala vådrutiner.

Förebyggande behandling med rituximab kommer att ges om försökspersonen är EBV-positiv före eller efter genterapi vid upprepat ökning av EBV-virusbelastningen, i enlighet med lokala vådrutiner.

Serumnivån av immunglobulin G bör bibehållas över 5 g/l för att förhindra potentiella infektioner som är förknippade med svår hypogammaglobinemi som orsakas av sjukdomsrelaterad immunbrist, administrering av rituximab och konditionering.

Eventuella blodprodukter som behövs efter infusionen med Waskyra ska bestrålas.

Långtidsuppföljning

Patienter som får Waskyra förväntas delta i en studie efter godkännandet och ska aktivt följas i upp till 15 år efter infusionen. Behandlande läkare bör planera in årliga kliniska bedömningar (inklusive

hematologi, biokemi och malignitetsövervakning) i enlighet med den överenskomna säkerhetsstudien efter det att produkten godkänts.

Verktyg för utbildning/säkerhetsrådgivning

Verktyg för utbildning/säkerhetsrådgivning kommer att tillhandahållas till hälso- och sjukvårdspersonal som deltar i behandlingen med Waskyra av patienter med WAS, till patienterna och/eller till deras föräldrar/vårdare i syfte att underlätta ett välgrundat beslutsfattande för hälso- och sjukvårdspersonal och patienter, föräldrar/vårdare baserat på de kända fördelarna och riskerna med Waskyra och för att minimera riskerna för patienterna.

Natriumhalt

Detta läkemedel innehåller 3,5 mg natrium per ml.

Hos vuxna kan detta variera mellan 35–560 mg natrium per dos, beroende på läkemedlets volym. Detta motsvarar 2–28 % av WHO:s rekommenderade högsta dagliga intag på 2 g natrium för vuxna.

Det teoretiska natriuminnehållet i läkemedlet i en pediatrik population kan variera mellan 2,3 och 56 % av WHO:s rekommenderade högsta dagliga intag för barn, men denna procentandel kan variera beroende på deras vikt, ålder och läkemedelsvolymen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Läkemedelsinteraktionen mellan mobiliseringsläkemedel och myeloablative konditioneringsläkemedel måste beaktas.

Patienterna bör inte ta antiretrovirala läkemedel från minst en månad före mobiliseringen tills minst 7 dagar efter infusionen med Waskyra (se avsnitt 4.4).

Levande vacciner

Säkerheten vid immunisering med levande virusvacciner under eller efter behandling med Waskyra har inte studerats. Det avråds från vaccination med levande vacciner i minst 6 veckor före konditioneringsläkemedlet ges för att förbereda patienten inför behandlingen med Waskyra, och det rekommenderas inte heller efter behandling tills immunologisk återhämtning har uppnåtts efter behandling med Waskyra.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga kliniska data från användningen av Waskyra hos gravida kvinnor. Inga studier av reproduktionstoxicitet och utvecklingstoxicitet på djur har utförts med etuvetidigen autotemcel.

Ett negativt serumgraviditetstest måste bekräftas innan varje mobiliseringscykel inleds och bekräftas på nytt före myeloablative konditionering.

Fertila kvinnor och män måste använda effektiva preventivmedel från det att mobiliseringen inleds under minst 6 månader efter administrering av myeloablative konditionering. Se även produktresumén för mobiliserings-, förbehandlings- och myeloablative konditioneringsläkemedel.

Amning

Det är inte känt om Waskyra utsöndras i bröstmjolk eller överförs till det ammade barnet. Det finns inga tillgängliga data.

Amning ska avbrytas under konditioneringsbehandlingen och administreringen av Waskyra på grund av de potentiella riskerna i samband med konditioneringsbehandlingen.

Beslutet att amma efter behandling med Waskyra ska diskuteras med den behandlande läkaren, med hänsyn tagen till fördelen med amning för barnet jämfört med eventuella biverkningar av Waskyra eller av den underliggande sjukdomen.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av Waskyra på fertiliteten. Effekter på manlig och kvinnlig fertilitet har inte utvärderats i djurstudier. Data finns tillgängliga om risken för infertilitet vid myeloablative konditionering. Det rekommenderas därför att överväga alternativ för att bevara fertiliteten, t.ex. kryokonsivering av sperma eller ägg före behandlingen, om möjligt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Waskyra har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Mobiliserings- och konditioneringsmedlens effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner måste beaktas.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Behandling med Waskyra föregås av medicinska åtgärder, nämligen hematopoetisk stamcellsinsamling genom mobilisering till perifert blod med G-CSF med plerixafor följt av aferes, förbehandling med rituximab (anti-CD20 monoklonal antikropp) och konditioneringsbehandling med reducerad intensitet, som medför sina egna risker. Vid bedömning av säkerheten för en behandling med Waskyra ska säkerhetsprofilen och produktresumén för de läkemedel som används för mobilisering till perifert blod, förbehandling och konditioneringsbehandling med reducerad intensitet beaktas, utöver de risker som är kopplade till genterapin.

Biverkningarna tillskrevs förbehandlingen (inklusive mobilisering/leukapferes) under konditioneringsregimen och förhållandena på administreringsstället (enhetsrelaterad infektion, blödning vid kateterstället rapporteras mycket ofta).

Tabell över biverkningar

Säkerheten för Waskyra utvärderades hos 28 patienter med WAS. Mediantiden för uppföljningen var 5,67 år (intervall: 0,37–13,26 år).

Med tanke på patientpopulationens begränsade storlek ger inte biverkningarna i tabellen nedan någon fullständig bild av typen och frekvensen av dessa händelser.

Biverkningar anges efter MedDRA organsystemklass och efter frekvens. Frekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$) och vanliga ($\geq 1/100$ och $< 1/10$).

Tabell 1 Biverkningar som tillskrivs mobilisering/aferes och förbehandling (G-CSF ± plerixafor, rituximab)

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga
Infektioner och infestationer		Aspergillusinfektion Influensa Urinvägsinfektioner

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga
		Pseudomonassepsis Aspirationspneumoni
Blodet och lymfsystemet		Anemi
Immunsystemet		Överkänslighet mot läkemedel
Magtarmkanalen	Stomatit	Buksmärtor Hemorragisk diarré Övre gastrointestinal blödning Svullna läppar
Hud och subkutan vävnad		Erytem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Feber

Tabell 2 Biverkningar som tillskrivs konditioneringsbehandling med reducerad intensitet (busulfan och fludarabin)

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga
Blodet och lymfsystemet		Neutropeni Trombotisk mikroangiopati
Blodkärl		Chock
Magtarmkanalen	Stomatit	Kräkningar Aftösa sår
Lever och gallvägar		Venocklusiv leversjukdom
Hud och subkutan vävnad		Urtikaria
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Slemhinneinflammation
Undersökningar och provtagningar		Ökade leverenzymmer
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		Transfusionsreaktion

Mycket vanligt förekommande rapporterade tillstånd vid administreringsstället var: enhetsrelaterade infektioner och blödning vid kateterstället.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt kontrollera läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga data finns tillgängliga från kliniska studier avseende överdosering av Waskyra.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: [ännu ej tilldelad](#), ATC-kod: [ännu ej tilldelad](#)

Verkningsmekanism

Etuvetidigen autotemcel är en genterapi bestående av *ex vivo* genetiskt modifierade autologa CD34⁺ hematopoetiska stam- och progenitorceller. Autologa CD34⁺ hematopoetiska stam- och progenitorceller (HSPC) berikas från patientmobiliserat perifert blod och transducerade med en lentiviral vektor (LVV), som för in en eller flera kopior av den komplementära deoxiribonukleinsyran (cDNA) med human Wiskott-Aldrichs syndrom (WAS) i cellens genom, vilket ger genetiskt modifierade celler förmåga att uttrycka det funktionella WAS-proteinet. Efter administrering implanteras de genetiskt modifierade cellerna och bygger upp en ny population i det hematopoetiska kompartementet. Dessa genetiskt modifierade celler som innehåller det korrigerade WAS-proteinet (WASP) differentierar och producerar biologiskt aktiva lymfom och myeloida progenitorer vars avkomma uttrycker WAS-protein.

Klinisk effekt

Waskyras effekt har utvärderats i ett kliniskt utvecklingsprogram som innehåller data från totalt 27 försökspersoner som behandlades i en klinisk prövning med en färsk beredning (n=8), en klinisk prövning med en kryokonserverad beredning (n=10) och patienter som behandlades med den färska beredningen inom ramen för ett s.k. Compassionate Use-program (CUP) och sjukhusundantag (HE), som tillsammans kallas för Expanderad Access Program (EAP) (HE, n=3; och CUP, n=6).

Studien OTL-103-4

De huvudsakliga beläggen för effekt kommer från denna kliniska prövning, där 10 patienter behandlades med etuvetidigen autotemcel. Samtliga 10 deltagare slutförde minst 2 års uppföljning och åtta deltagare slutförde 3 års uppföljning. Sex deltagare hade slutfört uppföljningsbesöket efter 5 år.

Patienterna kunde komma i fråga för behandling om de hade en WAS-diagnos som definierats genom genetisk mutation och minst ett av följande kriterier: a) svår WAS-mutation, b) frånvaro av Wiskott-Aldrich-proteinuttryck (WASP), c) allvarligt kliniskt tillstånd (kliniska Zhu-poäng ≥ 3) och ingen mänsklig leukocytsantigenidentisk besläktad donator tillgänglig för hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT).

WAS-genmutationen klassificerades som allvarlig hos alla utom en deltagare, hos vilken mutationens svårighetsgrad inte var känd. Alla deltagare hade tidigare drabbats av blödningshändelser, återkommande infektion och hudproblem.

Patienter med organfunktion i slutskedet, svår aktiv infektion som inte reagerar på behandling eller andra allvarliga sjukdomar eller kliniska tillstånd, malign neoplas (utom lokal hudcancer) eller dokumenterad historia av ärftligt cancersyndrom, myelodysplasi, cytogenetiska förändringar som är typiska för myelodysplastiskt syndrom och akut myeloisk leukemi eller andra allvarliga hematologiska störningar uteslöts från studierna.

Patienter som tidigare har genomgått allogen HSCT, med evidens för kvarvarande celler från donator eller tidigare genterapi, samt patienter med dokumenterad infektion med humant immunbristvirus (hiv) (positiva HIV RNA-antikroppar och/eller anti-p24-antikroppar) uteslöts från studierna.

Resultat

Primärt effektmått

De primära effektmåten var årlig frekvens av allvarliga infektioner från 6 till 18 månader efter genterapi jämfört med 1 år före genterapi och årlig frekvens av måttliga och allvarliga blödningsepisoder upp till 1 år efter genterapi jämfört med 1 år före genterapi. Frekvensen beräknades som antalet händelser under de enskilda observationsåren.

Allvarliga infektioner: Den årliga frekvensen av allvarliga infektioner minskade från 2,40 per personår av observation (PYO) under de 12 månader som föregick infusionen till 0,20 per PYO under de 6–

18 månaderna efter infusionen. Alla allvarliga infektioner var av grad 3 enligt de allmänna terminologiska kriterierna för biverkningar (CTCAE).

Måttliga och allvarliga blödningshändelser: Den kombinerade årliga frekvensen av måttliga och allvarliga blödningshändelser minskade från 0,90 händelser per PYO under de 12 månader som föregick infusionen till 0,30 händelser per PYO under de första 12 månaderna efter infusionen med Waskyra. En allvarlig blödningshändelse (hemorragisk diarré) rapporterades under en > 3-årsperiod hos en patient.

Huvudsakliga sekundära effektmått:

Total överlevnad: Samtliga 10 deltagare var vid liv med en median uppföljningstid på 5,02 år (intervall 2,32–5,43 år).

Årlig frekvens av allvarliga infektioner och måttliga och allvarliga blödningsepisoder 2 och 3 år efter behandling

Den årliga frekvensen av allvarliga infektioner minskade från 2,40 per personår av observation (PYO) under de 12 månader som föregick infusionen till 0,10 per PYO under de 1–2 åren efter infusionen och till 0 under de 2–3 åren efter Waskyra.

Den kombinerade årliga frekvensen av måttliga och allvarliga blödningshändelser minskade från 0,90 händelser per PYO under de 12 månader som föregick infusionen till 0,20 händelser per PYO under de 1–2 åren efter Waskyra och 0 händelser PYO under de 2–3 åren efter Waskyra.

Integrerad analys av alla behandlade patienter

En integrerad analys av data från de två kliniska prövningarna (TIGET-WAS och OTL-103–4) och de patienter som behandlades i Expanded Access Program (EAP) har utförts för att bedöma Waskyras övergripande kliniska effekt. Populationen för denna analys omfattar alla de 27 deltagare som var inskrivna och behandlades med Waskyra.

Patientegenskaper

I den totala populationen för den integrerade analysen varierade försökspersonernas ålder vid tidpunkten för genterapi från 1,0 till 35,1 år. Arton deltagare var i åldern < 5 år och nio var ≥ 5 år, varav två vuxna, som båda var inskrivna i EAP. Per studie var åldersintervallet 1,1–12,4 år i studien TIGET-WAS, 1–9 år i OTL-103–4 och 1,4–35,1 år i EAP.

WAS-genmutationen klassificerades som allvarlig hos 22 deltagare och av okänd allvarlighetsgrad hos de andra fem deltagarna. Tjugosex deltagare hade allvarliga kliniska tecken på WAS med en Zhu-poäng ≥ 3,0 vid baslinjen och en deltagare med mildare kliniska tecken (Zhu-poäng på 2,0) konstaterades ha en allvarlig WAS-mutation.

Administrering av Waskyra

De administrerade doserna varierade mellan 7,0 och 31,0 CD34+-celler 10⁶/kg. Mediandosen i prövningen TIGET-WAS var lägre än i OTL-103-4-prövningen och EAP. Hos 5 deltagare i TIGET-WAS erhöles cellkällan till genterapiläkemedlet från benmärgsaspiration. Mobiliserat perifert blod, vilket ger ett större antal celler, var CD34+-cellkällan hos resterande patienter i TIGET-WAS och i OTL-103-4-prövningen och EAP.

Resultat

Primära effektmått

De primära effektmåtten för den integrerade analysen var total överlevnad och frekvens av allvarliga infektioner och frekvens av måttliga och allvarliga blödningshändelser.

Total överlevnad: Totalt sett varierar uppföljningstiden för alla 26 överlevande deltagare från 2,31 till 13,26 år. En total överlevnadsgrad på 96 % (95 % KI: 82–99 %) observerades efter behandling med Waskyra. En vuxen deltagare som behandlats i EAP avled till följd av en allvarlig biverkning med dödlig utgång som saknade koppling till Waskyra.

Allvarliga infektioner: Den årliga frekvensen av allvarliga infektioner minskade från 2,00 händelser per personår av observation (PYO) under de 12 månader som föregick infusionen med Waskyra till 0,12 under de 2–3 åren efter Waskyra.

Måttliga och allvarliga blödningshändelser: Den kombinerade årliga frekvensen av måttliga och svåra blödningshändelser minskade från 2,00 händelser per personår av observation (PYO) under de 12 månader som föregick genterapi till 0,16 händelser per PYO under de 2–3 åren efter Waskyra.

Tabell 3: Integrerad analys: Årlig frekvens av allvarliga infektioner och frekvens av måttliga/allvarliga blödningshändelser

Allvarliga infektioner	Förbehandling (N = 27)	6–18 månader (N = 26)	1–2 år (N = 26)	2–3 år (N = 26)
Personår av observation	26,99	26,08	25,98	24,97
Antal (%) deltagare med svår infektion	19 (70,4)	4 (15,4)	4 (15,4)	3 (11,5)
Antal allvarliga infektioner (frekvens)	54 (2,001)	4 (0,154)	4 (0,154)	3 (0,120)
95 % konfidensintervall för frekvensen	1,5033 □ 2,6110	0,0418 □ 0,3931	0,0419 □ 0,3942	0,0248 □ 0,3511

Måttliga + allvarliga blödningshändelser	Förbehandling (N = 27)	0–12 månader (N = 27)	1–2 år (N = 26)	2–3 år (N = 26)
Personår av observation	26,99	26,35	25,98	24,97
Antal (%) deltagare med blödningshändelse	19 (70,4)	10 (37,0)	3 (11,5)	2 (7,7)
Antal blödningshändelser (frekvens)	54 (2,001)	21 (0,797)	4 (0,154)	4 (0,160)
95 % konfidensintervall för frekvensen	1,5033 □ 2,6110	0,4933 □ 1,2182	0,0419 □ 0,3942	0,0436, 0,4102

Sekundära effektmått

Varaktig och stabil implantation av genkorregerade celler sågs från 1 månad efter den enda administreringen av Waskyra och under hela uppföljningen efter behandlingen, hos alla utvärderade deltagare (n=26) med en uppföljningsperiod på mellan 2 och 9 år efter genterapin. Alla deltagare visade en markant ökning av WASP-uttrycket i trombocyter och lymfocyter, och en ökning av antalet trombocyter och förbättrad T-cellsfunktionalitet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Waskyra är en genterapiprodukt bestående av autologa celler som har genetiskt modifierats *ex vivo*. Waskyras egenskaper är sådana att konventionella studier om farmakokinetik, upptag, distribution, metabolism och eliminering inte kan tillämpas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Waskyras egenskaper är sådana att toxikologisk standardbedömning inte kunde tillämpas, och konventionella studier av mutagenitet, karcinogenitet och reproduktions- och utvecklingstoxicitet har inte utförts.

Waskyras farmakologi, toxikologi och genotoxicitet utvärderades *in vitro* och *in vivo*. På grund av utformningen av WAS lentivirala vektor (LVV) och beroendet av samuttryck av andra interagerande proteiner är WAS-proteinet inte överuttryckt, inte ens vid höga antal vektorkopior (VCN). Därför har ingen toxicitet på grund av överuttryck av protein setts.

Toxicitetsstudier utfördes *in vivo* i två olika WAS-knock-out-musmodeller som transplanterats med Lin-celler transducerade med WAS LVV. Dessa studier visade på normal implantation, differentiering och sådd av lymfoida vävnader utan negativa kliniska tecken, dödlighet eller patologiska förändringar i samband med integreringen av WAS LVV. Ingen toxicitet eller ökning av tumörgenes förekom i någon av modellerna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dimetylsulfoxid
Natriumklorid
Human albuminlösning

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

6 månader.

Efter upptining, högst 2 timmar vid rumstemperatur (20 °C–25 °C). För produkter som är formulerade vid 2×10^6 celler/ml ska den maximala tiden vid rumstemperatur vara 45 minuter.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Infusionspåsar med Waskyra måste förvaras i gasfasen av flytande kväve (< -130 °C) och måste förbli fruset tills patienten är redo för behandling för att tillse att det finns viabla celler som kan administreras till patienten.

Förvara infusionspåsen/-påsar i metallbehållaren/-behållarna. Ta inte bort skyddspåsens försegling före upptining. Efter upptining får inte läkemedlet frysas ned på nytt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 ml infusionspåse/-påsar av etenvinylacetat (EVA) med två tillgängliga portar, förpackade i en EVA-skyddspåse placerad inuti metallbehållaren.

Waskyra levereras från tillverkningsanläggningen till infusionskliniken i en kryobehållare som kan innehålla flera metallbehållare avsedda för en enda patient.

Varje metallbehållare innehåller en infusionspåse med Waskyra.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Waskyra måste transporteras inom enheten i förslutna, okrossbara, läckagesäkra behållare.

- Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade mänskliga celler från blod. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Waskyra måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda

skyddshandskar, skyddskläder och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.

- Waskyra måste alltid hålla $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$, tills påsens innehåll tinas för infusion.

Beräkning av dosen som ska administreras

- Infusionsvolymen måste noga övervägas i förhållande till patientens ålder och vikt. Om dosen av Waskyra för infusion består av mer än en påse ska det före infusionen säkerställas att den mängd läkemedel som ska infunderas är förenlig med den rekommenderade gränsen för DMSO, dvs. den totala mängden administrerad DMSO bör förbli $< 1\%$ av patientens uppskattade plasmavolym. Därför ska den maximala mängden Waskyra för administrering förbli $< 20\%$ av patientens uppskattade plasmavolym (se avsnitt 4.4).

Förberedelse för infusion

- En patient kan ha flera infusionspåsar. Varje infusionspåse tillhandahålls inuti en skyddspåse, som ligger i en metallbehållare.
- Infusionspåsen/-påsar i skyddspåse ska förvaras inuti metallbehållaren/-behållarna i gasfasen av flytande kväve vid $< -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ tills läkemedlet är klart för upptining och infusion.
- Kontrollera att alla infusionspåsar finns och bekräfta att utgångsdatumet inte har passerat för varje infusionspåse.

Kontroll före upptining

- Ta inte ut metallbehållaren ur kryoförvaringen och tina inte Waskyra förrän patienten är redo för infusion. Tiden för upptining av infusionspåsen/-påsar som innehåller Waskyra och infusionen ska samordnas. Bekräfta infusionstiden i förväg och justera starttiden för upptining så att behandlingen är tillgänglig för infusion när patienten är redo.
- Öppna metallbehållaren och inspektera skyddspåsen och infusionspåsen avseende eventuella skador före upptiningen. Om en infusionspåse är skadad ska lokala riktlinjer följas för hantering av avfall av humant ursprung och innehavaren av godkännandet för försäljning ska omedelbart kontaktas.
- Innan Waskyra tinas upp ska det bekräftas att patientens identitet överensstämmer med de unika personuppgifter som anges på förpackningens etiketter och i det medföljande informationsbladet om tillverkningssatsen. Waskyra är endast avsett för autolog användning. Tina upp och infundera Waskyra endast om informationen på den patientspecifika etiketten på infusionspåsen överensstämmer med den avsedda patienten. Det totala antalet infusionspåsar som ska administreras måste stämma överens med den patientspecifika informationen på tillverkningssatsens informationsblad.

Upptining

- Efter att du försiktigt tagit ut infusionspåsen ur metallbehållaren ska infusionspåsen tinas i sin förseglade skyddspåse vid $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ i en apparat för kontrollerad upptining tills ingen is längre syns i infusionspåsen.
- Efter slutförd upptining ska påsen omedelbart tas ut ur upptiningsapparaten. För att bibehålla läkemedlets stabilitet rekommenderas det att Waskyra ges omedelbart, direkt efter upptiningen. Administreringen måste vara genomförd inom 2 timmar efter upptiningen.
- Öppna skyddspåsen försiktigt för att ta ut infusionspåsen, som ska förvaras vid rumstemperatur ($20\text{ }^{\circ}\text{C}$ – $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) fram till infusionen. Massera påsen försiktigt för att resuspendera cellerna. Inspektera infusionspåsens innehåll avseende kvarvarande synliga, hopklumpade celler. Små klumpar av cellmaterial bör lösas upp genom försiktig manuell blandning. Skaka inte påsen.
- Infusionspåsen ska inte tvättas, centrifugeras, provtas och/eller resuspenderas i nytt medium före infusion.
- Waskyra får inte bestrålas eftersom bestrålning kan leda till att läkemedlet inaktiveras.

- Om mer än en infusionspåse tillhandahålls för patientens behandlingsdos ska nästa påse tinas upp först efter att innehållet i den föregående påsen fullständigt infunderats.

Administrering

- Waskyra ska ges som en intravenös infusion via en central venkateter, enligt den administrerande klinikens sedvanliga procedur för cellterapeutiska produkter.
- Det rekommenderade administreringssetet består av ett blodtransfusionsset utrustat med ett filter på 200 µm.
- Varje påse ska infunderas genom gravitation inom 2 timmar efter upptining, inräknat alla avbrott under infusionen, för att bibehålla läkemedlets maximala viabilitet.
- Den högsta infusionshastigheten är 5 ml/kg/h, och innehållet i varje påse ska infunderas inom cirka 30 minuter.
- Om mer än en påse Waskyra behövs bör en påse läkemedel tinas upp åt gången.
- Patienter som inte tidigare exponerats för DMSO ska observeras noga. Vitalparametrar (blodtryck, hjärtfrekvens och syrgasmättnad) samt uppkomst av alla typer av symtom ska övervakas i upp till 3 timmar efter infusionen.
- Vid slutet av infusionen ska all Waskyra som finns kvar i infusionspåsen och alla tillhörande slangar spolras med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, för att säkerställa att så många celler som möjligt infunderas till patienten. Infusionsvolymen måste noga övervägas i förhållande till patientens ålder och vikt.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

- Oanvänt läkemedel och allt material som varit i kontakt med Waskyra (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.

Oavsiktlig exponering

- Vid oavsiktlig exponering ska lokala riktlinjer för hantering av material av humant ursprung följas. Arbetsytor och material som eventuellt varit i kontakt med Waskyra måste saneras med ett lämpligt desinfektionsmedel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rom
Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1996/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu..>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga aktiviteter och åtgärder avseende farmakovigilans som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan Waskyra marknadsförs i varje enskild medlemsstat ska innehavaren av godkännande för försäljning komma överens om innehållet i och formatet för utbildningsmaterialet för föräldrar/vårdare och hälso- och sjukvårdspersonal, information om begränsad förskrivning och kontrollerad åtkomst/produktsamtyckesformulär, inklusive kommunikationsmedia, distributionsmodaliteter och alla andra aspekter av programmet med den nationella behöriga myndigheten.

Verktygen för utbildning/säkerhetsrådgivning för hälso- och sjukvårdspersonal bör belysa de viktiga riskerna med Waskyra för hälso- och sjukvårdspersonal med vägledning om hur riskerna minimeras, inklusive den potentiella risken för leukemi/lymfom eller maligniteter i solida organ och behovet av övervakning av behandlade patienter för tecken och symtom på onkogen omvandling, leukemi eller lymfom eller maligniteter i solida organ och de potentiella riskerna för utebliven implantation, och göra dem medvetna om vikten av övervakning och långsiktig uppföljning.

När det gäller föräldrar/vårdare anger utbildningsmaterialet vilka åtgärder som ska vidtas och när och hur de ska kontakta sin specialistläkare vid biverkningar, eventuella symtom eller farhågor och hur biverkningar ska rapporteras samt vikten av regelbunden och långsiktig övervakning.

I varje medlemsstat där Waskyra marknadsförs ska innehavaren av godkännande för försäljning säkerställa att det har införts ett system för att kontrollera dess distribution bortom den kontrollnivå som garanteras genom rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Följande krav måste vara uppfyllda innan produkten förskrivs, tillverkas, lämnas ut och används:

- Waskyra finns bara tillgängligt genom specialkliniker som har bemyndigats av innehavaren av godkännande för försäljning för att patientens celler och det tillverkade läkemedlet ska kunna spåras mellan det behandlande sjukhuset och tillverkningsanläggningen.
- Waskyra kommer att administreras vid en specialiserad transplantationsklinik och av läkare med tidigare erfarenhet inom behandling och hantering av patienter med Wiskott-Aldrichs syndrom och användning av autologa CD34+ ex vivo-genterapiprodukter.
- Ett ifyllt formulär för produktsamtycke krävs innan behandlingen inleds.
- Specialkliniker kommer i tillämpliga fall att väljas i samarbete med nationella hälsomyndigheter.
- Hälso- och sjukvårdspersonalen kommer att genomgå utbildning i utbildningsmaterialet/verktygen för säkerhetsrådgivning för läkare som del av klinikkens kvalificeringsprocess.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Tidsfrist
Interventionell säkerhetsstudie efter det att produkten har godkänts (PASS): För att närmare beskriva Waskyras säkerhet och effekt på lång sikt hos patienter från 6 månaders ålder med Wiskott-Aldrichs syndrom (WAS) som har en mutation i WAS-genen för vilka hematopoetisk stamcellstransplantation är lämplig och det inte finns någon lämplig human leukocytantigen-matchad besläktad donator av hematopoetiska stamceller ska innehavaren av godkännande för försäljning utföra och lämna in resultaten av en interventionell studie efter godkännande för försäljning, i enlighet med ett överenskommet protokoll.	Slutlig studierapport: 31 december 2046

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

METALLBEHÅLLARE

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Waskyra 2–10 × 10⁶ celler/ml infusionsvätska, dispersion
etuvetidigen autotemcel (CD34⁺-celler)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Detta läkemedel innehåller celler från mänskligt blod.

Varje patientspecifik infusionspåse innehåller etuvetidigen autotemcel vid en tillverkningsbaserad koncentration av en autolog CD34⁺-cellberikad population som innehåller hematopoetiska stam- och progenitorceller (HSPC) transducerade *ex vivo* med en lentiviral vektor som kodar för den humana Wiskott-Aldrich-genen (WAS).

Varje 10–20 ml infusionspåse innehåller 2–10 × 10⁶ celler/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också dimetylsulfoxid, human albuminlösning och natriumklorid. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion

En infusionspåse på 10–20 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Hållbarhet efter upptining: 2 timmar vid rumstemperatur (20 °C–25 °C)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras fryst (< -130 °C). Förvara infusionspåsen i metallbehållaren tills läkemedlet är klart för upptining och administrering. Ta inte bort skyddspåsens försegling förrän läkemedlet tinats upp. Efter upptining får inte läkemedlet frysas ned på nytt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rom
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1996/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

DIN:
COI-id:
SEC:
Lot
Påsens ID:

Se informationsbladet om tillverkningsatsen för antalet infusionspåsar och CD34⁺-celler per påse för denna patient.

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

SKYDDSPÅSE

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Waskyra 2–10 × 10⁶ celler/ml infusionsvätska, dispersion
etuvetidigen autotemcel (CD34⁺-celler)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Detta läkemedel innehåller celler från mänskligt blod.

Varje patientspecifik infusionspåse innehåller etuvetidigen autotemcel vid en tillverkningsattsberoende koncentration av en autolog CD34⁺-cellberikad population som innehåller hematopoetiska stam- och progenitorceller (HSPC) transducerade *ex vivo* med en lentiviral vektor som kodar för den humana Wiskott-Aldrich-genen (WAS).

Varje 10–20 ml infusionspåse innehåller 2–10 × 10⁶ celler/ml

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också dimetylsulfoxid, human albuminlösning och natriumklorid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion

En infusionspåse på 10–20 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För intravenös användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Hållbarhet efter upptining: 2 timmar vid rumstemperatur (20 °C–25 °C)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras fryst (< -130 °C). Förvara infusionspåsen i metallbehållaren tills läkemedlet är klart för upptining och administrering. Ta inte bort skyddspåsens försegling förrän läkemedlet tinats upp. Efter upptining får inte läkemedlet frysas ned på nytt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller celler från mänskligt blod. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rom
Italien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1996/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

DIN:
COI-id:
SEC:
Lot:
Påsens id:

Se informationsbladet om tillverkningsatsen för antalet infusionspåsar och CD34⁺-celler per påse för denna patient.

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INFUSIONSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Waskyra 2–10 × 10⁶ celler/ml infusionsvätska, dispersion
etuvetidigen autotemcel (CD34⁺-celler)
För intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

Hållbarhet efter upptining: 2 timmar vid rumstemperatur (20 °C–25 °C)

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER
--

Lot:
DIN:
SEC:
Påsens id:
COI-id:

Se informationsbladet om tillverkningsatsen för antalet infusionspåsar och CD34⁺-celler per påse för denna patient.

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

10–20 ml celldispersion per påse.

6. ÖVRIGT

Endast för autolog användning.

**UPPGIFTER SOM SKA STÅ PÅ INFORMATIONSBLADET OM
TILLVERKNINGSSATSEN SOM MEDFÖLJER VARJE LEVERANS FÖR EN PATIENT**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Waskyra 2–10 × 10⁶ celler/ml infusionsvätska, dispersion
etuvetidigen autotemcel (CD34⁺-celler)

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En autolog CD34⁺-cellberikad population som innehåller hematopoetiska stam- och progenitorceller (HSPC) transducerade *ex vivo* med en lentiviral vektor som kodar för genen för humant Wiskott-Aldrichs syndrom (WAS).

**3. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET, OCH DOS AV
LÄKEMEDLET**

INFORMATION OM LEVERERAT PARTI/LEVERERADE PARTIER

Följande parti/partier ingår i leveransen:

Partinummer	Påsens id	Volym av infusionsvätska, dispersion (ml)	Styrka (x10 ⁶ celler/ml)	Totalt antal CD34 ⁺ -celler (x10 ⁶)	Utgångsdatum (DD-MM-ÅÅÅÅ)

Totalt antal påsar:

Totalt antal CD34⁺-celler (x10⁶):

Den levererade dosen (beräknad utifrån patientens vikt vid tiden för cellskörd) är:

× 10⁶ CD34⁺-celler/kg

Den lägsta rekommenderade dosen Waskyra för administrering är 7 × 10⁶ CD34⁺ celler/kg. I kliniska prövningar har doser på upp till 31 × 10⁶ CD34⁺ celler/kg administrerats.

Den ***dos som ska infunderas*** ska fastställas av den behandlande läkaren utifrån det totala antalet levererade CD34⁺-celler, patientens vikt vid tidpunkten för behandling och det faktum att alla påsar som ges ska administreras i sin helhet.

Om det behövs mer än en påse Waskyra ska det före infusionen säkerställas att den mängd läkemedel som ska infunderas är förenlig med den rekommenderade ***gränsen för DMSO***, dvs. den totala mängden administrerad DMSO bör förbli < 1 % av patientens uppskattade plasmavolym.

Den maximala mängden Waskyra för administrering ska därför förbli < 20 % av patientens uppskattade plasmavolym.

4. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

5. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Spara detta dokument och ha det tillgängligt när Waskyra förbereds för administrering.

Endast för autolog användning.

6. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

INSTRUKTIONER FÖR FÖRVARING OCH ANVÄNDNING

Förvaras och transporteras fryst (< -130 °C). Förvara infusionspåsen i metallbehållaren tills läkemedlet är klart för upptining och administrering. Ta inte bort skyddspåsens försegling förrän läkemedlet tinats upp. Efter upptining får inte läkemedlet frysas ned på nytt.

Hållbarhet: 6 månader vid < -130 °C. Hållbarhet efter upptining: 2 timmar vid rumstemperatur (20 °C–25 °C)

7. UTGÅNGSDATUM OCH ANNAN INFORMATION OM TILLVERKNINGSSATSERNA

Information finns i tabellen i avsnitt 3 ovan.

8. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller celler från mänskligt blod. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

9. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

COI-id:

Vikt vid första insamling (kg):

DIN:

SEC:

10. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rom
Italien

11. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/25/1996/001

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten eller vårdgivaren

Waskyra 2–10 × 10⁶ celler/ml infusionsvätska, dispersion etuvetidigen autotemcel

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Din läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig ett patientinformationskort som innehåller viktig information om din behandling med Waskyra. Läs det noggrant och följ instruktionerna i det.
- Bär alltid med dig patientinformationskortet och visa upp det för läkaren eller sjuksköterskan när du träffar dem eller om du uppsöker sjukhus.
- Informationen i den här bipacksedeln är avsedd för dig eller ditt barn, även om den är skriven i du-form.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Waskyra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Waskyra
3. Hur Waskyra framställs och ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Waskyra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Waskyra är och vad det används för

Waskyra är ett läkemedel för genterapi som innehåller den aktiva substansen etuvetidigen autotemcel. Läkemedel för genterapi verkar genom att en gen förs in i kroppen för att korrigera en genetisk defekt. Detta läkemedel framställs särskilt för dig från dina egna blodbildande celler.

Waskyra används för att behandla ett allvarligt tillstånd som kallas för Wiskott-Aldrichs syndrom (WAS) hos personer som är 6 månader eller äldre och som har en mutation i WAS-genen för vilka hematopoetisk stamcellstransplantation (HSC) är lämplig och det inte finns någon lämplig matchning från en familjemedlem för att donera hematopoetiska stamceller för en transplantation. Hematopoetiska stamceller är omogna celler som kan utvecklas till alla typer av blodkroppar, inklusive vita blodkroppar, röda blodkroppar och blodplättar (komponenter som hjälper blodet att koagulera).

Personer med WAS har en mutation (förändring) i den gen som ger instruktioner om att tillverka WAS-proteinet. WAS-proteinet hjälper vita blodkroppar att röra sig och fungera som de ska för att bekämpa infektioner, och bidrar till att blodplättar bildas på rätt sätt för att stoppa blödning. En mutation i genen leder till ett defekt eller saknat WAS-protein. Det kan leda till livshotande komplikationer, såsom blödningshändelser och infektioner.

Waskyra framställs med hjälp av dina egna hematopoetiska stamceller som modifieras i ett laboratorium med hjälp av ett virus. Viruset har modifierats så att det inte kan spridas i kroppen, men

kan leverera en korrekt kopia av WAS-genen till de hematopoetiska stamcellerna. De modifierade hematopoetiska stamcellerna återförs till patienten genom infusion (dropp) och kan bilda blodkroppar som kan producera WAS-proteinet, vilket förväntas förbättra sjukdomen.

Kontakta läkare om du har frågor rörande hur Waskyra verkar eller varför detta läkemedel har ordinerats till dig.

2. Vad du behöver veta innan du får Waskyra

Du får inte ges Waskyra

- om du är allergisk mot något innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6); be din läkare om råd om du tror att du kan vara allergisk,
- om du tidigare har fått genterapi framställd av blodstamceller, eller en allogen HSC-transplantation med evidens för kvarstående celler från donator.

Varningar och försiktighet

Innan du får Waskyra

Läkaren kommer att göra följande:

- Kontrollera lungor, hjärta, njurar, lever, hjärna, hud, sköldkörtel samt vitala parametrar såsom blodtryck hos dig. En allmän medicinsk bedömning är nödvändig före behandlingen.
- Kontrollera tecken på infektion. Eventuella infektioner bör behandlas innan Waskyra ges till dig.
- Kontrollera om du har en infektion med hepatit B, hepatit C, humant T-lymfotropt virus (HTLV), hiv eller mykoplasma. Om du har en aktiv infektion som orsakas av något av dessa virus kan din behandling med Waskyra behöva skjutas upp eller avbrytas.
- Kontrollera benmärgen för att säkerställa att du inte har några tecken på leukemi eller myelodysplasi (ett tillstånd där din benmärg inte producerar tillräckligt med friska blodkroppar eller blodplättar). Om du uppvisar tecken på dessa tillstånd kan de hindra dig från att genomgå behandling med Waskyra.

Inför behandling med Waskyra

- Innan Waskyra ges till dig testas det för att se till att det inte innehåller några smittoämnen, eftersom det finns en teoretisk risk för infektion. Läkare och sjuksköterskor kommer att övervaka dig med avseende på tecken på infektion under hela infusionen, till exempel feber, frossa, svettningar, trötthet, halsont osv. och vid behov ge behandling. Rådfråga din läkare om du upplever sådana tecken och symtom.

När Waskyra ges till dig

- Information om cellbaserade läkemedel, såsom Waskyra, måste sparas i 30 år på sjukhuset. Den information som sparas är ditt namn och numret på den tillverkningsavsats av Waskyra som du har fått.

Efter behandling med Waskyra

- När du har fått Waskyra kommer du att övervakas med regelbundna blodprov. Detta kommer att innefatta mätning av antikroppar, s.k. *immunglobuliner*, i blodet. Om immunglobulinnivån är låg kan du behöva substitutionsterapi med immunglobulin. Läkaren kommer vid behov att diskutera detta med dig.

- Du kan få antimikrobiella medel (mot bakterier, svampar, virus) för förebyggande och hantering av infektioner, särskilt under den neutropena perioden efter konditioneringsbehandlingen. Åtgärder för infektionskontroll och isolering bör utföras under sjukhusinläggningen i enlighet med lokala vådrutiner.
- Virusbelastningen för cytomegalovirus, Epstein-Barrvirus, herpes simplex-virus och adenovirus kommer att fastställas varje vecka på perifert blod fram till dag + 90. Vid upprepat negativt resultat kan testintervallet förlängas efter dag +90. Om du testar positivt för cytomegalovirus administreras förebyggande behandling med ganciklovir, valganciklovir eller foskarnet, i enlighet med lokala vådrutiner.
- Du kan uppvisa en kraftig minskning av antalet celler i blodet, inklusive en kraftig minskning av antalet neutrofiler i flera veckor efter konditioneringsbehandling och infusion med Waskyra. Du bör därför övervakas ofta genom fullständig blodstatus i minst 6 veckor efter infusionen eller fram till återhämtning av hematopoies och infektioner som hanteras enligt standardriktlinjer och medicinsk bedömning. Tala med din läkare om du upplever trötthet och svaghet, infektioner och lätthet att få blåmärken och blödningar. Understödjande transfusion av bestrålade packade röda blodkroppar och blodplättar ska ges i enlighet med medicinsk bedömning och institutionell praxis.
- Utebliven implantation är en potentiellt viktig risk efter infusionen med Waskyra. Om antalet neutrofiler fortsätter att minska bör en tillväxtfaktor (granulocyt-kolonistimulerande faktor) sättas in för att stimulera benmärgsåterhämtningen, eller tidigare baserat på medicinsk bedömning. Om utebliven implantation och ett lågt antal neutrofiler kvarstår trots användningen av granulocytmobiliserande läkemedel rekommenderas administrering av de icke-transducerade autologa reservstamcellerna.
- Efter behandlingen kan du bli ombedd att delta i en uppföljningsstudie i upp till 15 år för att bättre förstå effekterna av Waskyra på lång sikt.
- Om du behöver en blodtransfusion före och efter att du fått Waskyra ska de blodprodukter som ges till dig bestrålas. Det innebär att man minskar antalet vita blodkroppar, s.k. lymfocyter, för att minimera risken för en reaktion mot transfusionen. Läkaren kommer att kontrollera dig med avseende på eventuella reaktioner på transfusionen.
- Att föra in en ny gen i stamcellerna skulle kunna bidra till en risk för blodcancer såsom leukemi (cancer i de vita blodkropparna) och lymfom (cancer i lymfocyterna, de vita blodkroppar som är delaktiga i kroppens försvar). Även om det hittills inte finns några belegg för detta i de kliniska prövningarna är detta fortfarande möjligt på grund av läkemedlets karaktär. Efter behandlingen kommer läkaren att kontrollera dig för att upptäcka eventuella tecken på leukemi, lymfom eller maligniteter i solida organ.
- Waskyra tillverkas med hjälp av delar av ett virus, som har ändrats så att det inte kan orsaka infektion. Det kan leda till ett falskt positivt hiv-testresultat. Mer specifika tester kan användas för att utesluta hivinfektion vid behov.
- Den aktiva substansen i Waskyra kan tillfälligt utsöndras genom blod, sperma, bröstmjölk eller mänskligt avfall. Efter behandling med Waskyra kommer du därför inte att kunna donera blod, blodkomponenter (plasma), organ, vävnader eller celler.

När behandling med Waskyra inte kan slutföras

Det kan hända att framställningen av Waskyra inte lyckas om den mängd stamceller som samlas in från ditt blod inte är tillräcklig eller om det är svårt att bereda läkemedlet efter det att stamcellerna har

samlats in. I så fall kan du bli ombedd att upprepa stamcellsinsamlingen, om så är möjligt, eller erbjudas någon annan behandling.

Innan du får Waskyra kommer ett konditioneringsläkemedel att ges för att avlägsna celler från benmärgen och skapa utrymme för att de genmodifierade stamcellerna i Waskyra ska kunna fästa (*implanteras*) i benmärgen.

Om Waskyra inte kan ges efter att du har fått konditioneringsläkemedlet, eller om de modifierade stamcellerna inte fäster i kroppen, kan läkaren ge dig en infusion med reservceller från det tidigare insamlade reservprovet (se även avsnitt 3, "*Hur Waskyra ges*"). Den fungerande *WAS*-genen finns inte i reservcellerna och de kommer inte att producera WAS-proteinet. Kontakta din läkare för mer information.

Säkerhet och effekt för Waskyra har inte fastställts för patienter som är yngre än 6 månader. Inga data finns tillgängliga och Waskyra kan inte ges till patienter som är yngre än 6 månader.

Andra läkemedel och Waskyra

Tala om för din läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive receptfria läkemedel.

- Du ska inte ta några läkemedel mot hivinfektion under minst en månad innan du får mobiliseringsläkemedlen eller tar blodprov, förrän minst 7 dagar efter infusionen med Waskyra, eftersom dessa läkemedel kan påverka framställningen av Waskyra och dess tidiga funktion.
- Du får inte ges vacciner som kallas **levande vacciner** under 6 veckor innan du får konditioneringsläkemedlet för att förbereda dig inför behandlingen med Waskyra, eller efter behandlingen medan ditt immunsystem (kroppens försvarssystem) håller på att återhämta sig.

Körförmåga och användning av maskiner

Waskyra har ingen effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Graviditet och amning

Denna behandling får inte ges under graviditet på grund av eventuella effekter av konditioneringsläkemedlet. Effekterna av Waskyra på gravida kvinnor är inte kända. Tala med din läkare om graviditet efter att ha fått Waskyra.

Om du är gravid eller tror att du kan vara gravid efter behandling med Waskyra, tala genast med din läkare.

Om du är kvinna och kan bli gravid kommer du att få göra ett graviditetstest innan du börjar ta mobiliserings- och konditioneringsläkemedlen för att säkerställa att du inte är gravid.

Preventivmedel för män och kvinnor

Om du är en fertil kvinna eller man måste du använda effektiva preventivmedel från det att mobiliseringsbehandlingen inleds och i minst 6 månader efter det att du fått Waskyra. Tala med din läkare om vilka preventivmedel som är lämpliga.

Amning

Amning ska avbrytas under konditioneringsbehandling på grund av eventuella effekter av konditioneringsläkemedlet. Det är inte känt om ingredienserna i Waskyra utsöndras i bröstmjölken.

Läkaren kommer att diskutera nyttan med amning för ditt barn jämfört med de potentiella riskerna vid behandling med dig.

Fertilitet hos män och kvinnor

Det kan hända att du inte kan få barn efter att du har fått konditioneringsläkemedlet. Du bör diskutera dina alternativ med din läkare före behandlingen. Alternativen kan vara att lagra reproduktionsmaterial (till exempel ägg och spermier) för användning vid en senare tidpunkt.

Waskyra innehåller natrium och dimetylsulfoxid (DMSO)

Detta läkemedel innehåller 35–560 mg natrium (huvudingrediensen i bordssalt) i varje dos. Detta motsvarar 2 %–28 % av det rekommenderade högsta dagliga intaget av natrium via kosten för vuxna. Det rekommenderade högsta intaget på 2 g natrium per dag hos vuxna bör justeras nedåt på grundval av barns energibehov i förhållande till vuxna.

Detta läkemedel innehåller 55 mg/ml DMSO (ett ämne som används för att bevara frysta celler), vilket kan orsaka plötsliga, allvarliga allergiska reaktioner. Läkaren eller sjuksköterskan ska noga övervaka dig för eventuella reaktioner under infusionen och en gång i timmen, under 3 timmar, efter infusionen.

3. Hur Waskyra framställs och ges

Eftersom Waskyra framställs från dina egna hematopoetiska stamceller kommer ditt blod att samlas in för att förbereda läkemedlet cirka 2 till 3 månader före behandlingen. Stamcellerna kan samlas in från ditt blod, som tas från en ven. Rådfråga din läkare för mer information.

När stamceller samlas in från blodet gäller följande:

- Du kommer att få två typer av läkemedel innan du får Waskyra:
 - **mobiliseringsläkemedel**, för att förflytta blodstamceller från benmärgen in i blodomloppet
 - **konditioneringsläkemedel**, för att skapa utrymme i benmärgen för de nya stamceller som du kommer att få

Mer information finns i dessa läkemedels bipacksedlar.

(Se avsnitt 3 *"Hur Waskyra framställs och ges"* och avsnitt 4 *"Eventuella biverkningar"* för mer information om dessa läkemedel, inklusive eventuella biverkningar.)

- Blodstamcellerna samlas in från en tillfälligt placerad central venkateter. En central venkateter är en tunn, flexibel slang som förs in av en läkare i en stor ven för att komma åt ditt blod. En annan kateter placeras innan du inleder konditioneringsbehandlingen för att möjliggöra infusion av Waskyra och andra läkemedel samt blodinsamling för testning. Det kan förekomma biverkningar, såsom infektioner och blödning, när en kateter förs in, även om inte alla får dem. Läkaren och sjuksköterskorna kommer att övervaka eventuella komplikationer.
- Du kommer först att få ett så kallat "mobiliseringsläkemedel" för att förflytta blodstamceller från benmärgen in i blodomloppet (se avsnitt 2 *"Varningar och försiktighetsåtgärder"*).
- Blodstamcellerna kan sedan samlas in med hjälp av en maskin som separerar blodkomponenterna (*aferesmaskin*). Det kan ta mer än 1 dag att samla in tillräckligt med blodstamceller för att framställa Waskyra.

De stamceller som samlas in från blodet kommer att delas in i följande:

- **Reservprovet**, som kommer att frysas ned och förvaras och som ska ges i form av reservstamceller om Waskyra inte kan ges eller inte fungerar (se *"När behandling med Waskyra inte kan slutföras"* i avsnitt 2).

- **Behandlingsprovet**, som kommer att överlämnas till tillverkaren för att framställa Waskyra genom att en fungerande kopia av WAS-genen förs in i stamcellerna i provet.

Hur du får Waskyra

- Du kommer att få Waskyra på en kvalificerad behandlingsklinik av läkare som har utbildats i att ge denna typ av läkemedel.
- Waskyra ges genom dropp (infusion) i en ven (intravenöst) genom en central venkateter. Det är möjligt att mer än en påse läkemedel kommer att administreras.
- Läkarna kommer att kontrollera att samtliga infusionspåsar med Waskyra är framställda från ditt eget prov.
- Waskyra är en engångsbehandling. Det kommer inte att ges till dig igen.

När	Vad händer	Varför
Cirka 2 månader före infusionen med Waskyra	Mobiliseringsläkemedel ges genom subkutan injektion i 4 till 6 dagar	För att förflytta blodstamcellerna från benmärgen ut i blodomloppet
Cirka 2 månader före infusionen med Waskyra	Mobiliserat blod samlas in inom 2 till 3 dagar.	För att erhålla blodstamceller för att framställa Waskyra. En del av de insamlade stamcellerna kommer att förvaras separat, för att vid behov fungera som reservceller.
Cirka 3 veckor före infusionen med Waskyra	Ett läkemedel som heter rituximab ges en gång i en ven genom katetern	För att minska antalet vita blodkroppar som producerar antikroppar mot kroppen och hjälpa genkorrigerade celler att etablera sig efter infusionen med Waskyra
5 dagar före infusionen med Waskyra	Två konditioneringsläkemedel (busulfan och fludarabin) ges i 2–3 dagar på sjukhus, i en ven genom katetern	För att förbereda benmärgen för behandling. Dessa läkemedel förstör cellerna i benmärgen så att de kan ersättas med de genkorrigerade cellerna i Waskyra.
15 till 30 minuter före infusionen med Waskyra	Ett läkemedel som kallas antihistamin kan ges	För att förebygga att en allergisk reaktion mot infusionen uppstår
Infusionen med Waskyra inleds	Waskyra ges genom dropp (infusion) i en ven. Det kommer att utföras på sjukhus och tar omkring 30 minuter för varje infusionspåse. Antalet påsar kommer att variera beroende på patient.	För att injicera stamceller som innehåller rätt WAS-gen i blodomloppet, som sedan överför dem till benmärgen.
Efter infusion med Waskyra	Du kommer att stanna kvar på sjukhuset i cirka 4–8 veckor	För att återhämta dig. Du kommer att övervakas för kontroll av att behandlingen fungerar och bedömning av om eventuella biverkningar kan

		behandlas tills läkaren är förvissad om att det är säkert för dig att lämna sjukhuset.
--	--	--

4. Eventuella biverkningar

Under kliniska prövningar med Waskyra har inga biverkningar tillskrivits själva läkemedlet. De förfaranden och läkemedel som krävs för att du ska kunna få läkemedlet, i kombination med din sjukdomsstatus, kan dock orsaka biverkningar, även om inte alla får dem.

Allvarliga biverkningar – sök vård omedelbart

Ta omedelbart kontakt med vården om du upptäcker något av följande symtom (som kan vara allvarliga):

En kombination av flera av följande symtom: feber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), frossa, hosta, andfäddhet, snabb puls, förvirring, kraftig sjukdomskänsla. Det kan tyda på allvarliga infektioner (inklusive Aspergillusinfektion), sepsis (inklusive Pseudomonas sepsis) eller aspirationspneumoni – sök vård omedelbart.

Ovanliga blåmärken eller blödningar, blek hud, extrem trötthet, förvirring, minskad urinering eller svullnad i ben/fotleder kan vara tecken på blodproppar i små blodkärl, så kallad trombotisk mikroangiopati – sök vård omedelbart.

En kombination av mag-/buksmärta, svullnad, plötslig viktökning, gulfärgning av hud eller ögon (gulsot) och mörk urin är ett tecken på en allvarlig leversjukdom (venös ocklusiv leversjukdom) som kan uppstå efter att man har fått konditioneringsläkemedel – kontakta läkare omedelbart.

Övre gastrointestinal blödning: kräkningar med blod eller material som ser ut som kaffesump, svart, tjäraktig avföring, svaghetskänsla eller yrsel – sök vård omedelbart.

Allvarliga överkänslighetsreaktioner (allergiska reaktioner), som kan inbegripa chock: hudutslag eller nässelutslag, klåda, rodnad, svullnad av läppar, ansikte, tunga eller hals, väsande andning eller andningssvårigheter, yrsel eller svimning – sök vård omedelbart.

Transfusionsreaktion (under eller efter en transfusion): feber eller frossa, andfäddhet, bröst-/ryggsmärta, mörk urin – sök vård omedelbart.

Andra biverkningar (angivna efter frekvens, inleds med den vanligaste)

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

Stomatit (ömhet eller sår i munnen)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

Influensa

Urinvägsinfektioner

Neutropeni (lågt antal vita blodkroppar)

Anemi (lågt antal röda blodkroppar)

Buksmärta

Hemorragisk diarré (blodig diarré)

Kräkningar

Urtikaria

Chock

Svullna läppar

Aftösa sår (munsår)

Erytem (hudrodnad)

Feber

Slemhinneinflammation (inflammation i munnens, näsans/halsens eller tarmens slemhinna)

Förhöjda leverenzymnivåer (ses i blodprover)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Waskyra ska förvaras

Denna information är endast avsedd för läkare.

Eftersom detta läkemedel ska ges på sjukhus, ansvarar sjukhuset för korrekt förvaring av läkemedlet före och under användningen, liksom för korrekt destruktion av läkemedlet.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterförpackningen och infusionspåsen efter ”Utg.dat.”.

Detta läkemedel får inte användas om infusionspåsen har skadats eller läcker.

Förvaras vid $< -130\text{ °C}$. Ta inte upp läkemedlet förrän det är klart att användas. Efter att läkemedlet tagits upp, förvara det vid rumstemperatur (20 °C – 25 °C) och använd det inom 2 timmar. För produkter som är formulerade vid 2×10^6 celler/ml ska den maximala tiden vid rumstemperatur vara 45 minuter. Får ej frysas ned på nytt.

Förvara infusionspåsen/-påsarerna i metallbehållaren/-behållarna fram till upptiningen.

Ta inte bort skyddspåsens försegling före upptining.

Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med de lokala riktlinjerna för hantering av material med ursprung från människa.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Waskyra innehåller

Den aktiva substansen är etuvetidigen autotemcel och utgörs av dina egna stamceller som innehåller fungerande kopior av WAS-genen.

Varje patientspecifik infusionspåse med Waskyra innehåller $2\text{--}10 \times 10^6$ celler/ml av viabla CD34+-berikade cellpopulationer vid en tillverkningsatsberoende koncentration.

Övriga innehållsämnen är dimetylsulfoxid (DMSO), natriumklorid och human albuminlösning (se avsnitt 2, ”Waskyra innehåller natrium och DMSO”).

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade mänskliga celler från blod.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Waskyra infusionsvätska, dispersion är en klar till lätt grumlig, färglös till gul eller rosa celldispersion.

Waskyra levereras i en eller flera 50 ml infusionspåsar av etenvinylacetat (EVA) innehållande 10–20 ml infusionsvätska, dispersion. Varje infusionspåse med två tillgängliga portar är förpackad i en EVA-skyddspåse som är placerad inuti en metallbehållare.

Waskyra levereras från tillverkningsanläggningen till infusionskliniken i en kryobehållare som kan innehålla flera metallbehållare avsedda för en enda patient. Varje metallbehållare innehåller en infusionspåse med Waskyra.

Innehavare av godkännande för försäljning

Fondazione Telethon ETS
Via Varese 16/B
00185 Rom
Italien

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Det är viktigt att du läser hela beskrivningen av detta förfarande innan Waskyra administreras.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Waskyra måste transporteras inom enheten i förslutna, okrossbara, läckagesäkra behållare.

- Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade mänskliga celler från blod. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Waskyra måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda skyddshandskar, skyddskläder och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.
- Waskyra måste alltid hålla < -130 °C, tills påsens innehåll tinats för infusion.
- Det totala antalet infusionspåsar som ska administreras måste stämma överens med den patientspecifika informationen på tillverkningssatsens informationsblad (se avsnitt 4.4).

Beräkning av dosen som ska administreras

- Infusionsvolymen måste noga övervägas i förhållande till patientens ålder och vikt. Om dosen av Waskyra för infusion består av mer än en påse ska det före infusionen säkerställas att den mängd läkemedel som ska infunderas är förenlig med den rekommenderade gränsen för DMSO, dvs. den

totala mängden administrerad DMSO bör förbli < 1 % av patientens uppskattade plasmavolym. Därför ska den maximala mängden Waskyra för administrering förbli < 20 % av patientens uppskattade plasmavolym.

Förberedelse för infusion

- Flera infusionspåsar kan behövas för en och samma patient. Varje infusionspåse tillhandahålls inuti en skyddspåse som är placerad i en metallbehållare.
- Infusionspåsen/-påsarerna och respektive skyddspåse ska förvaras inuti metallbehållaren/-behållarna i gasfasen av flytande kväve vid < -130 °C tills läkemedlet är klart för upptining och infusion.
- Kontrollera att alla infusionspåsar finns och bekräfta att utgångsdatumet inte har passerat för varje infusionspåse med hjälp av det medföljande informationsbladet om tillverkningsats.

Kontroll före upptining

- Ta inte ut metallbehållaren ur kryoförvaringen och tina inte Waskyra förrän patienten är redo för infusion. Tiden för upptining av infusionspåsen/-påsarerna som innehåller Waskyra och infusionen bör samordnas. Bekräfta infusionstiden i förväg och justera starttiden för upptining så att Waskyra är tillgängligt för infusion när mottagaren är redo.
- Öppna metallbehållaren och inspektera skyddspåsen och infusionspåsen avseende eventuella skador före upptiningen. Om en infusionspåse är skadad ska lokala riktlinjer följas för hantering av avfall av material av humant ursprung och innehavaren av godkännandet för försäljning ska omedelbart kontaktas.
- Innan Waskyra tinas upp ska det bekräftas att patientens identitet överensstämmer med de unika personuppgifter som anges på förpackningens etiketter. Waskyra är endast avsett för autolog användning. Tina endast upp och infundera Waskyra om informationen på den patientspecifika etiketten på infusionspåsen överensstämmer med den avsedda patienten.

Upptining

Efter att du försiktigt tagit ut infusionspåsen ur metallbehållaren ska infusionspåsen tinas i sin förseglade skyddspåse vid 37 °C i en apparat för kontrollerad upptining tills ingen is längre syns i infusionspåsen.

- Efter slutförd upptining ska påsen omedelbart tas ut ur upptiningsapparaten. För att bibehålla läkemedlets viabilitet rekommenderas det att Waskyra ges omedelbart, direkt efter upptiningen.
- Öppna skyddspåsen försiktigt för att ta ut infusionspåsen, som ska förvaras vid rumstemperatur (20 °C–25 °C) fram till infusionen.
- Massera påsen försiktigt för att resuspendera cellerna. Inspektera infusionspåsens innehåll avseende kvarvarande synliga, hopklumpade celler. Små klumpar av cellmaterial bör lösas upp genom försiktig manuell blandning. Skaka inte påsen.
- Infusionspåsen ska inte tvättas, centrifugeras, provtas och/eller resuspenderas i nytt medium före infusion.
- Waskyra får inte bestrålas eftersom bestrålning kan leda till att läkemedlet inaktiveras.
- Om mer än en infusionspåse tillhandahålls för patientens behandlingsdos ska nästa påse tinas upp först efter att innehållet i den föregående påsen fullständigt infunderats.

Administrering

- Waskyra ska ges som en intravenös infusion via en central venkateter, enligt den kvalificerade behandlingsklinikens sedvanliga procedur för cellterapiprodukter.
- Det rekommenderade administreringssettet består av ett blodtransfusionssett utrustat med ett filter på 200 µm.
- Varje påse ska infunderas genom gravitation inom 2 timmar efter upptining, inräknat alla avbrott under infusionen, för att bibehålla läkemedlets maximala viabilitet.
- Den högsta infusionshastigheten är 5 ml/kg/h, och innehållet i varje påse ska infunderas inom cirka 30 minuter.
- Om mer än en påse Waskyra behövs bör bara en påse läkemedel tinas upp åt gången.
- Patienter som inte tidigare exponerats för DMSO ska observeras noga. Vitalparametrar (blodtryck, hjärtfrekvens och syrgasmättnad) samt uppkomst av eventuella symtom ska övervakas i upp till 3 timmar efter infusionen.
- Vid slutet av infusionen ska all Waskyra som finns kvar i infusionspåsen och alla tillhörande slangar spolas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, för att säkerställa att så många celler som möjligt infunderas till patienten. Infusionsvolymen måste noga övervägas i förhållande till patientens ålder och vikt.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

Oanvänt läkemedel och allt material som varit i kontakt med Waskyra (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.

Oavsiktlig exponering

- Vid oavsiktlig exponering ska lokala riktlinjer för hantering av material av humant ursprung följas. Arbetsytor och material som eventuellt varit i kontakt med Waskyra måste saneras med ett lämpligt desinfektionsmedel.