

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Hemgenix 1×10^{13} геномни копия/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Етранакоген дезапарвовек (etranacogene dezaparvovec) е лекарствен продукт за генна терапия, който експресира човешкия коагулационен фактор IX. Това е нереплициращ се, рекомбинантен вектор, базиран на аденосвързан вирус серотип 5 (AAV5), съдържащ кодон-оптимизирана кДНК на гена на човешкия коагулационен фактор IX вариант R338L (FIX-Padua), под контрола на специфичен за черния дроб промоутър (LP1). Етранакоген дезапарвовек се произвежда в клетки на насекоми чрез рекомбинантна ДНК технология.

2.2 Качествен и количествен състав

Всеки ml етранакоген дезапарвовек съдържа 1×10^{13} геномни копия (gc).

Всеки флакон съдържа използваем обем 10 ml концентрат за инфузионен разтвор, съдържащ общо 1×10^{14} геномни копия.

Общият брой на флаконите във всяка опаковка съответства на дозата, необходима за отделния пациент, в зависимост от телесното тегло на пациента (вж. точки 4.2 и 6.5).

Помощно вещество с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 35,2 mg натрий на флакон (35,9 mg/ml).

За пълния списък с помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Hemgenix е показан за лечение на тежка и умерено тежка хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX) при възрастни пациенти без анамнеза за инхибитори на фактор IX.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на хемофилия и/или нарушения на кръвосъсирването. Този лекарствен продукт трябва да се прилага при

условия, при които има на разположение персонал и оборудване за лечение на реакции, свързани с инфузията (вж. точки 4.4 и 4.8).

Hemgenix трябва да се прилага само при пациенти, които са показали липса на инхибитори на фактор IX. В случай на положителен резултат от теста за инхибитори на човешки фактор IX, трябва да се направи повторен тест в рамките на приблизително 2 седмици. Ако както първоначалният тест, така и резултатите от повторния тест са положителни, пациентът не трябва да получава Hemgenix.

Освен това, преди прилагането на Hemgenix, трябва да се извърши изходно изследване на състоянието на черния дроб и оценка на съществуващия титър на неутрализиращи анти-AAV5 антитела; вж. точка 4.4.

Дозировка

Препоръчителната доза Hemgenix е единична доза от 2×10^{13} gc/kg телесно тегло, съответстваща на 2 ml/kg телесно тегло, приложена като интравенозна инфузия след разреждане с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (вж. раздел 4.2 по-долу и раздел 6.6).

Hemgenix може да се приложи само веднъж.

Прекратяване на профилактиката с екзоген човешки фактор IX

Началото на ефекта от лечението с етранакоген дезапарвовек може да настъпи няколко седмици след прилагането на дозата (вж. точка 5.1). Поради това може да е необходимо поддържане на хемостазата с екзоген човешки фактор IX през първите седмици след инфузия на етранакоген дезапарвовек, за да се осигури достатъчно покритие с фактор IX за първите дни след лечението. Препоръчва се проследяване на активността на фактор IX (напр. седмично в продължение на 3 месеца) след прилагането на дозата, за да се проследи отговорът на пациента към етранакоген дезапарвовек.

Когато се използва *in vitro* базиран на активирано парциално тромбoplastиново време (aPTT) едноетапен коагулационен тест за определяне на активността на фактор IX в кръвни проби на пациенти, резултатите от плазмената активност на фактор IX могат да бъдат повлияни както от вида на aPTT реактива, така и от използвания референтен стандарт в анализа. Това е важно да се вземе предвид особено при смяна на лабораторията и/или реактивите, използвани в анализа (вж. точка 4.4). Поради това се препоръчва да се използват същият анализ и реактиви за проследяване на активността на фактор IX във времето.

В случай че не се постигнат повишени плазмени нива на фактор IX, те намаляват или кръвенето не се контролира или се възобнови, се препоръчва изследване за инхибитори на фактор IX след прилагане на дозата заедно с изследване на активността на фактор IX.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не се препоръчват корекции на дозата при пациенти в старческа възраст. Налични са ограничени данни при пациенти на възраст 65 години и повече (вж. точка 5.1).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчват корекции на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Безопасността и ефикасността на етранакоген дезапарвовек при пациенти с тежко бъбречно увреждане и в терминален стадий на бъбречно заболяване не са проучвани (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчват корекции на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.3 и 5.2).

Безопасността и ефикасността на етранакоген дезапарвовек при пациенти с тежко чернодробно увреждане не са установени. Етранакоген дезапарвовек е противопоказан при пациенти с остри или неконтролирани хронични чернодробни инфекции или при пациенти с установена напреднала чернодробна фиброза или цироза (вж. точка 4.3). Този лекарствен продукт не се препоръчва за употреба при пациенти с други значими чернодробни нарушения (вж. точка 4.4 и 5.2).

Пациенти с HIV

Не се препоръчват корекции на дозата при HIV-позитивни пациенти. Има ограничени данни при пациенти с контролирана HIV инфекция.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на етранакоген дезапарвовек при деца на възраст от 0 до 18 години не са проучвани. Липсват данни.

Начин на приложение

Hemgenix се прилага като еднократна интравенозна инфузия след разреждане на необходимата доза с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Етранакоген дезапарвовек не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или болус.

За указания относно разреждането на продукта преди приложение вижте точка 6.6.

Скорост на инфузията

Разреденият продукт трябва да се прилага при постоянна скорост на инфузията 500 ml/час (8 ml/min).

- В случай на реакция, свързана с инфузията, по време на приложение, скоростта на инфузията трябва да се забави или инфузията да се спре, за да се гарантира поносимост на пациента. Ако инфузията бъде спряна, тя може да се поднови с по-малка скорост, когато реакцията на инфузията отзвучи (вж. точка 4.4).
- Ако скоростта на инфузията трябва да се намали или инфузията да се спре и да се започне отново, разтворът етранакоген дезапарвовек трябва да се влее в рамките на срока на годност на разределения етранакоген дезапарвовек, т.е. в рамките на 24 часа след приготвяне на дозата (вж. точка 6.3).

За подробни указания относно приготвянето, работата с продукта, мерките, които трябва да се предприемат в случай на случайна експозиция и изхвърлянето на Hemgenix вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Активни инфекции, както остри, така и неконтролирани хронични инфекции
- Пациенти с известна напреднала чернодробна фиброза или цироза (вж. точка 4.4)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Започване на лечение с Hemgenix

Пациенти с вече съществуващи антитела срещу капсида на AAV5 вектора

Преди лечението с Hemgenix пациентите трябва да бъдат оценени за титър на вече съществуващи неутрализиращи анти-AAV5 антитела.

Съществуващи неутрализиращи анти-AAV5 антитела с титър над 1:898 въз основа на теста за неутрализиращи анти-AAV5 антитела с разширен диапазон на измерване (еквивалентен на титър 1:678 въз основа на предишния тест в клиничното проучване) могат да попречат на трансгенната експресия при желаните терапевтични нива и по този начин да намалят ефикасността на терапията с Hemgenix (вж. точка 5.1).

Има ограничени данни при пациенти с неутрализиращи анти-AAV5 антитела над 1:898 (еквивалентен на титър 1:678 въз основа на теста в клиничното проучване). В клиничните проучвания с етранакоген дезапарвовек при 1 пациент с предшестващ титър на неутрализиращи анти-AAV5 антитела 1:3212 (изследван с теста в клиничното проучване, еквивалентен на титър 1:4417 въз основа на теста за неутрализиращи анти-AAV5 антитела с разширен диапазон на измерване) не е наблюдавана експресия на фактор IX и се е наложило отново започване на профилактика с екзогенен фактор IX (вж. точка 5.1).

В клиничните проучвания с етранакоген дезапарвовек при подгрупата пациенти с откриваеми вече съществуващи неутрализиращи анти-AAV5 антитела до титър 1:678 (изследван с теста в клиничното проучване, еквивалентен на титър 1:898, въз основа на теста за неутрализиращи анти-AAV5 антитела с разширен диапазон на измерване) средните нива на активност на фактор IX са в същия диапазон, но числено по-ниски в сравнение с тези при подгрупата пациенти без откриваеми вече съществуващи неутрализиращи анти-AAV5 антитела. Въпреки това и двете групи пациенти, с и без откриваеми вече съществуващи неутрализиращи анти-AAV5 антитела, демонстрират подобрена хемостатична защита в сравнение със стандартната профилактика с фактор IX след приложение на етранакоген дезапарвовек (вж. точка 5.1).

Чернодробна функция на изходно ниво

Преди лечението с Hemgenix трябва да се оценят чернодробните трансаминази на пациента и да се извърши изследване на черния дроб с ултразвук и еластография. Това включва:

- Ензимно изследване (аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST), алкална фосфатаза (ALP) и общ билирубин). Резултатите от теста за ALT трябва да бъдат получени не по-късно от 3 месеца преди лечението и тестът за ALT трябва да се повтори поне веднъж преди приложението на Hemgenix, за да се установи изходното ниво на ALT на пациента.
- Ултразвукова оценка на черния дроб и еластография, направени не по-късно от 6 месеца преди приложението на Hemgenix.

В случай на рентгенографски чернодробни аномалии и/или трайно повишение на чернодробните ензими се препоръчва обмисляне на консултация с хепатолог, за да се прецени дали може да се приложи Hemgenix (вж. информацията за чернодробната функция и мониториране на фактор IX по-долу).

Реакции, свързани с инфузията - по време на или скоро след инфузията Hemgenix

Възможни са реакции на инфузията, включително реакции на свръхчувствителност и анафилаксия (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за реакции на инфузията през целия период на инфузията и поне 3 часа след края на инфузията. Препоръчителната скорост на инфузия, посочена в точка 4.2, трябва да се спазва стриктно, за да се гарантира поносимост на пациента.

При съмнение за реакция на инфузията е необходимо забавяне или спиране на инфузията (вж. точка 4.2). Въз основа на клинична преценка може да се обмисли лечение например с кортикостероид или антихистамин за овладяване на реакцията, свързана с инфузията.

Проследяване след лечението с Hemgenix

Хепатотоксичност

Интравенозното приложение на таргетиран към черния дроб AAV вектор може потенциално да доведе до повишаване на чернодробните трансаминази (трансаминит). Предполага се, че трансаминитът възниква поради имуномедирано увреждане на трансдуцирани хепатоцити и може да намали терапевтичната ефикасност на генната терапия.

В клинични проучвания с етранакоген дезапарвовек са наблюдавани преходни, асимптоматични и предимно леки повишения на чернодробните трансаминази, най-често през първите 3 месеца след приложението на етранакоген дезапарвовек. Тези повишения на трансаминазите отшумяват или спонтанно, или при лечение с кортикостероиди (вж. точка 4.8).

За да се намали рискът от потенциална хепатотоксичност, трябва да се оценят чернодробните трансаминази на пациента и да се извърши ултразвуково изследване на черния дроб и еластография преди лечението (вж. точка 4.2). След приложение на Hemgenix трансаминазите трябва да се проследяват внимателно, например веднъж седмично в продължение на поне 3 месеца. Трябва да се обмисли курс на намаляване на кортикостероидите в случай на повишаване на ALT над горната граница на нормата или удвояване на изходните нива при пациента, заедно с изследвания на активността на човешки фактор IX (вж. точка 4.4 „Чернодробна функция и мониториране на фактор IX“). Препоръчва се редовно проследяване на трансаминазите при всички пациенти, които са развили повишаване на чернодробните ензими, докато чернодробните ензими се върнат до изходните стойности.

Безопасността на етранакоген дезапарвовек при пациенти с тежко чернодробно увреждане, включително цироза, тежка чернодробна фиброза (напр. предполагаща или равна на METAVIR [Мета-анализ на хистологични данни при вирусен хепатит] заболяване в 3 стадий или резултат от чернодробна еластография (FibroScan) ≥ 9 kPa), или неконтролиран хепатит В и С, не са проучвани (вж. точки 4.3 и 5.2).

Тестове за фактор IX

Резултатите от тестовете за активност на фактор IX са по-ниски, ако се измерват чрез тест с хромогенен субстрат (CSA) в сравнение с едноетапен коагулационен тест (OSA).

В клинични изпитвания активността на фактор IX след прилагане на дозата, измерена чрез CSA, показва по-ниски стойности, като средното съотношение на активността на фактор IX при CSA към OSA варира от 0,408 до 0,547 (вж. точка 5.1).

Проследяване на чернодробната функция и на фактор IX

През първите 3 месеца след приложението на Hemgenix целта на мониторирането на черния дроб и фактор IX е да се открие повишаване на ALT, което може да бъде придружено от намалена активност на фактор IX и може да показва необходимост от започване на лечение с кортикостероиди (вж. точки 4.2 и 4.8). След първите 3 месеца от прилагането, проследяването на чернодробната функция и мониторирането на фактор IX са предназначени за рутинна оценка съответно на състоянието на черния дроб и риска от кървене.

Преди прилагането на Hemgenix трябва да се направи оценка на състоянието на черния дроб на изходно ниво (включително чернодробни функционални показатели в рамките на 3 месеца и скорошна оценка за фиброза с помощта на образни методи, като ултразвукова еластография, или лабораторни оценки в рамките на 6 месеца). Обмислете получаването на поне две измерени стойности на ALT преди приложението или използвайте средната стойност от предишни измервания на ALT (например в рамките на 4 месеца), за да установите изходното ниво на ALT на пациента. Препоръчително е чернодробната функция да се оценява чрез мултидисциплинарен подход с участието на хепатолог, за да се адаптира най-добре проследяването към индивидуалното състояние на пациента.

Препоръчва се (където е възможно) да се използва една и съща лаборатория за изследване на чернодробните показатели на изходно ниво и проследяване във времето, особено във времевата

рамка за вземане на решение за лечение с кортикостероиди, за да се сведе до минимум влиянието на вариабилността на резултатите от различни лаборатории.

След приложение нивата на ALT и активността на фактор IX при пациента трябва да се проследяват съгласно таблица 1. За да се подпомогне интерпретирането на резултатите за ALT, проследяването на ALT трябва да бъде придружено от проследяване на AST и креатин фосфокиназата (СРК), за да се изключат алтернативни причини за повишаване на ALT (включително потенциално хепатотоксични лекарствени продукти или вещества, консумация на алкохол или натоварващи упражнения). Въз основа на повишаването на ALT на пациента може да бъде показано лечение с кортикостероиди (вж. „Схема на лечение с кортикостероиди“). Препоръчва се седмично проследяване и както е клинично показано по време на намаляване на дозата кортикостероиди.

Лекуващият лекар трябва да осигури пациентите да бъдат на разположение за често проследяване на чернодробните лабораторни параметри и активността на фактор IX след приложението.

Таблица 1: Проследяване на чернодробната функция и активността на фактор IX

	Измервания	Времева рамка	Честота на проследяване ^a
Преди приложение	Чернодробни функционални показатели	В рамките на 3 месеца преди инфузията	Измерване на изходното ниво
	Скорошна оценка за фиброза	В рамките на 6 месеца преди инфузията	
След приложение	ALT ^б и активност на фактор IX	Първите 3 месеца	Всяка седмица
		Месеци 4 до 12 (Година 1)	Всеки 3 месеца
		Година 2	- На всеки 6 месеца при пациенти с нива на активност на фактор IX > 5 IU/dl (вж. тестове за фактор IX) - Обмислете по-често проследяване при пациенти с нива на активност на фактор IX ≤ 5 IU/dl и обмислете стабилността на нивата на фактор IX и данните за кървене.
		След Година 2	- На всеки 12 месеца при пациенти с активност на фактор IX > 5 IU/dl (вж. тестове за фактор IX) - Обмислете по-често проследяване при пациенти с нива на активност на фактор IX ≤ 5 IU/dl и обмислете стабилността на нивата на

			фактор IX и данните за кървене.
--	--	--	---------------------------------

^a Препоръчва се седмично проследяване или както е клинично показано по време на намаляване на дозата кортикостероиди. Може да е показано и адаптиране на честотата на проследяване в зависимост от индивидуалната ситуация.

^b Проследяването на ALT трябва да бъде придружено от проследяване на AST и CPK, за да се изключат алтернативни причини за повишаване на ALT (включително потенциално хепатотоксични лекарства или вещества, консумация на алкохол или натоварващи упражнения).

Ако пациентът се върне към профилактична употреба на концентрати на фактор IX/хемостатични средства за контрол на хемостазата, обмислете проследяване и овладяване в съответствие с указанията за тези средства. Годишният медицински преглед трябва да включва изследване на чернодробните функционални показатели.

Схема на лечение с кортикостероиди

След прилагане на етранакоген дезапарвовек ще възникне имунен отговор към капсидния протеин на AAV5. Това може в някои случаи да доведе до повишаване на чернодробните трансаминази (трансаминит) (вж. по-горе и точка 4.8). В случай на повишени нива на ALT над горната граница на нормата или удвояване на изходното ниво при пациента в рамките на първите 3 месеца след прилагането на дозата, трябва да се обмисли лечение с кортикостероиди за потискане на имунния отговор, например като се започне с 60 mg/ден преднизолон или преднизон перорално (вж. таблица 2).

Освен това се препоръчва да се оценят възможните алтернативни причини за повишаване на ALT, включително прилагане на потенциално хепатотоксични лекарствени продукти или средства, консумация на алкохол или натоварващи упражнения. Трябва да се обмисли повторно изследване на нивата на ALT в рамките на 24 до 48 часа и, ако е клинично показано, извършване на допълнителни тестове за изключване на алтернативна етиология.

Таблица 2. Препоръчително лечение с преднизолон в отговор на повишение на ALT

Времева линия	Перорална доза преднизолон (mg/ден)*
Седмица 1	60
Седмица 2	40
Седмица 3	30
Седмица 4	30
Поддържаща доза, докато нивото на ALT се върне към изходното ниво	20
Постепенно намаляване на дозата след достигане на изходното ниво	Намаляване на дневната доза на 5 mg/седмица

*Могат да се използват и лекарствени продукти, еквиваленти на преднизолон. Комбиниран имуносупресивен режим или употребата на друга имуносупресивна терапия също може да се обмисли в случай на неуспех на лечението с преднизолон или противопоказания (вж. точка 4.5). Освен това се препоръчва да се назначи мултидисциплинарна консултация с участието на хепатолог, за да се адаптират най-добре алтернативата на кортикостероидите и наблюдението към индивидуалното състояние на пациента.

Риск от тромбоемболични събития

В сравнение с общата популация пациентите с хемофилия имат намален потенциал за тромбоемболични събития (напр. белодробна тромбоемболия или дълбока венозна тромбоза) поради вроден дефицит в каскадата на кръвосъсирването. Облекчаването на симптомите на хемофилия В чрез възстановяване на активността на фактор IX може да изложи пациентите на потенциален риск от тромбоемболия, както се наблюдава при общата популация без хемофилия.

При пациенти с хемофилия В с предшестващи рискови фактори за тромбоемболични събития, като анамнеза за сърдечносъдово или кардио-метаболично заболяване, артериосклероза, хипертония, диабет, напреднала възраст, потенциалният риск от тромбогенност може да е по-висок.

В клиничните проучвания на етранакоген дезапарвовек не са докладвани тромбоемболични събития, свързани с лечението (вж. точка 5.1). Освен това не са наблюдавани супрафизиологични нива на активност на фактор IX.

Контрацептивни мерки във връзка с отделянето на трансгенна ДНК в спермата

Пациентите от мъжки пол трябва да бъдат информирани за необходимостта от контрацептивни мерки за тях или техните партньорки с детероден потенциал (вж. точка 4.6).

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

Пациентите, лекувани с Hemgenix, не трябва да даряват кръв, органи, тъкани и клетки за трансплантация. Тази информация се предоставя в картата на пациента, която трябва да се даде на пациента след лечението.

Имунокомпрометирани пациенти

Няма имунокомпрометирани пациенти, включително пациенти, подложени на имуносупресивно лечение в рамките на 30 дни преди инфузията с етранакоген дезапарвовек, включени в клинични проучвания с етранакоген дезапарвовек. Безопасността и ефикасността на този лекарствен продукт при тези пациенти не са установени. Употребата при имунокомпрометирани пациенти се основава на преценка на медицинския специалист, като се вземат предвид общото здравословно състояние на пациента и възможността за употреба на кортикостероиди след лечение с етранакоген дезапарвовек.

HIV-позитивни пациенти

Има ограничени клинични данни при пациенти с контролирана HIV инфекция, лекувани с етранакоген дезапарвовек (вж. точки 4.2 и 5.1).

Безопасността и ефикасността при пациенти с HIV инфекция, която не е контролирана с антивирусна терапия, както се вижда от броя на CD4+ $\leq 200/\mu\text{l}$, не е установена в клинични проучвания с етранакоген дезапарвовек (вж. точка 4.3).

Пациенти с активни или неконтролирани хронични инфекции

Няма клиничен опит с приложението на етранакоген дезапарвовек при пациенти с остри инфекции (като остри респираторни инфекции или остър хепатит) или неконтролирани хронични инфекции (като активен хроничен хепатит В). Възможно е такива остри или неконтролирани инфекции да повлияят на отговора към Hemgenix и да намалят неговата ефикасност и/или да причинят нежелани реакции. При пациенти с такива инфекции лечението с Hemgenix е противопоказано (вж. точка 4.3).

Ако има признаци или симптоми на остри или неконтролирани хронични активни инфекции, лечението с Hemgenix трябва да се отложи, докато инфекцията отзвучи или бъде овладяна.

Пациенти с инхибитори на фактор IX, Проследяване за развитие на инхибитори на фактор IX

Няма клиничен опит с приложението на етранакоген дезапарвовек при пациенти, които имат или са имали инхибитори на фактор IX. Не е известно дали и до каква степен такива съществуващи инхибитори на фактор IX могат да повлияят безопасността или ефикасността на

Hemgenix. При пациенти с анамнеза за инхибитори на фактор IX, лечението с Hemgenix не е показано (вж. точка 4.1).

В клиничните проучвания с етранакоген дезапарвовек пациентите не са имали откриваеми инхибитори на фактор IX на изходно ниво и не е наблюдавано образуване на инхибитори на етранакоген дезапарвовек след лечението (вж. точка 5.1).

Пациентите трябва да бъдат проследявани чрез подходящи клинични наблюдения и лабораторни тестове за развитие на инхибитори на фактор IX след приложение на Hemgenix.

Употреба на концентрати на фактор IX или хемостатични средства след лечение с етранакоген дезапарвовек

След приложение на етранакоген дезапарвовек:

- Концентрати на фактор IX /хемостатични средства могат да се използват в случай на инвазивни процедури, хирургична операция, травма или кървене, в съответствие с настоящите насоки за лечение на хемофилия и въз основа на настоящите нива на активност на фактор IX на пациента.
- Ако нивата на активност на фактор IX на пациента са постоянно под 5 IU/dL и пациентът е имал повтарящи се епизоди на спонтанно кървене, лекарите трябва да обмислят употребата на концентрати на фактор IX, за да сведат до минимум такива епизоди, в съответствие с настоящите насоки за лечение на хемофилия. Таргетните стави трябва да се третират в съответствие със съответните указания за лечение.

Повторно лечение и влияние върху други AAV-медиирани терапии

Все още не е известно дали или при какви условия терапията с Hemgenix може да бъде повторена и до каква степен кръстосанореактивни антитела могат да взаимодействат с капсидите на AAV вектори, използвани при други генни терапии, и потенциално да повлияят ефикасността им (вж. точка 4.4 по-горе).

Риск от злокачествено заболяване като резултат от интегриране на вектор

Анализ на местата на интегриране е извършен върху чернодробни проби от един пациент, лекуван с Hemgenix в клинични проучвания. Пробите са взети приблизително една година след прилагането на дозата. Интегриране на вектора в човешка геномна ДНК е наблюдавано при всички проби.

В клиничните проучвания не са установени злокачествени заболявания във връзка с лечението с етранакоген дезапарвовек (вж. точки 5.1 и 5.3). В случай на възникване на злокачествено заболяване, лекуващият медицински специалист трябва да се свърже с притежателя на разрешението за употреба, за да получи указания за вземане на проби от пациенти за изследване за потенциално интегриране на вектора и анализ на мястото на интегриране.

Препоръчва се пациентите с предшестващи рискови фактори за хепатоцелуларен карцином (като чернодробна фиброза, хепатит С или В, неалкохолна мастна чернодробна болест) да преминават редовен чернодробен ултразвуков скрининг и да бъдат редовно проследявани за повишаване на алфа-фетопротеина (AFP) (напр. годишно) в продължение на най-малко 5 години след приложението на Hemgenix (вж. също точка 4.3).

Дългосрочно проследяване

Очаква се пациентите да бъдат включени в последващо проучване за проследяване на пациенти с хемофилия в продължение на 15 години, за да се съберат данни за дългосрочната безопасност и ефикасност на генната терапия с Hemgenix.

Съдържание на натрий и калий

Този лекарствен продукт съдържа 35,2 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 1,8% от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Този лекарствен продукт съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на флакон, т.е. практически не съдържа калий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Преди прилагането на етранакоген дезапарвовек другите лекарствени продукти, които пациентът приема, трябва да бъдат прегледани, за да се определи дали са необходими промени, за да се предотвратят очакваните взаимодействия, описани в тази точка.

Съпътстващите лекарства на пациента трябва да се наблюдават след приложението на етранакоген дезапарвовек, особено през първата година, и трябва да се оцени необходимостта от промяна на съпътстващите лекарствени продукти въз основа на състоянието на черния дроб и риска за пациента. Когато се започне ново лекарство, се препоръчва внимателно проследяване на нивата на активност на ALT и фактор IX (напр. всяка седмица до всеки 2 седмици през първия месец), за да се оценят потенциалните ефекти и на двете нива.

Не са провеждани *in vivo* проучвания за взаимодействията.

Хепатотоксични лекарствени продукти или вещества

Опитът с употребата на този лекарствен продукт при пациенти, приемащи хепатотоксични лекарства или използващи хепатотоксични вещества, е ограничен. Безопасността и ефикасността на етранакоген дезапарвовек при тези обстоятелства не са установени (вж. точка 4.4).

Преди прилагане на етранакоген дезапарвовек на пациенти, получаващи потенциално хепатотоксични лекарствени продукти или употребяващи други хепатотоксични средства (включително алкохол, потенциално хепатотоксични билкови продукти и хранителни добавки) и когато решават дали такива средства са допустими след лечение с етранакоген дезапарвовек, лекарите трябва да преценят, че те могат да намалят ефикасността на етранакоген дезапарвовек и повишават риска от по-сериозни чернодробни реакции, особено през първата година след приложението на етранакоген дезапарвовек (вж. точка 4.4).

Взаимодействия със средства, които могат да намалят или повишат плазмените концентрации на кортикостероидите

Вещества, които могат да намалят или повишат плазмената концентрация на кортикостероидите (напр. вещества, които индуцират или инхибират цитохром P450 3A4), могат да намалят ефикасността на схемата на лечение с кортикостероиди или да увеличат техните нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Ваксинации

Преди инфузия на етранакоген дезапарвовек се уверете, че ваксиналния статус на пациента е актуален. Може да се наложи схемата на ваксиниране на пациента да се коригира, за да се приспособи към съпътстваща имуномодулираща терапия (вж. точка 4.4). Живи ваксини не трябва да се прилагат на пациенти, докато са на имуномодулираща терапия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Не са провеждани специални проучвания за фертилитета/ембриофеталното развитие при животни, за да се потвърди дали употребата при жени с детероден потенциал и по време на бременност може да бъде вредна за новороденото дете (теоретичен риск от интегриране на вирусен вектор в клетките на фетуса чрез вертикално предаване). Освен това липсват данни, за да се препоръча конкретна продължителност на мерките за контрацепция при жени с детероден потенциал. Поради това Hemgenix не се препоръчва при жени с детероден потенциал.

Контрацепция след приложение при мъже

В клинични проучвания след приложението на етранакоген дезапарвовек временно се открива трансгенна ДНК в семенната течност (вж. точка 5.2).

В продължение на 12 месеца след приложението на етранакоген дезапарвовек лекуваните пациенти с репродуктивен потенциал и техните партньорки с детероден потенциал трябва да предотвратят или отлагат бременност, като използват двойнобариерна контрацепция. Мъжете, лекувани с Hemgenix, не трябва да даряват сперма, за да се сведе до минимум потенциалният риск от предаване по герминативна бащина линия (вж. точка 4.4).

Бременност

Липсва опит по отношение на употребата на този лекарствен продукт по време на бременност. Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с Hemgenix. Не е известно дали този лекарствен продукт може да доведе до увреждане на фетуса при приложение на бременна жена или да повлияе репродуктивния капацитет. Hemgenix не трябва да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали етранакоген дезапарвовек се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Hemgenix не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Ефектите върху мъжкия фертилитет са оценени при проучвания върху животни с мишки. Не е наблюдавано неблагоприятно въздействие върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Инфузията на етранакоген дезапарвовек може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Поради потенциални преходни нежелани реакции, като замаяност, умора и главоболие, които са възниквали скоро след прилагане на етранакоген дезапарвовек, пациентите трябва да бъдат съветвани да внимават при шофиране и работа с машини, докато не са сигурни, че този лекарствен продукт не оказва върху тях нежелано влияние (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) в клинични проучвания с етранакоген дезапарвовек са главоболие (много чести; 31,6% от пациентите), повишаване на ALT (много чести; 22,8% от пациентите), повишаване на AST (много чести; 17,5% от пациентите) и грипоподобно заболяване (много чести; 14% от пациентите).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 3 показва преглед на НЛР от клинични проучвания с етранакоген дезапарвовек при 57 пациенти. Нежеланите реакции са изброени по системно-органни класове според MedDRA и по честота. НЛР са изброени въз основа на следната конвенция за категориите по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка категория по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на честотата.

Таблица 3: Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции на етранакоген дезапарвовек

Системо-органен клас според MedDRA (СОК)	НЛР	Честота на пациент
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести
	Замаяност	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Изследвания	Грипоподобно заболяване	Много чести
	Умора, отпадналост	Чести
	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишен С-реактивен протеин	Много чести
	Повишена креатинфосфокиназа в кръвта, повишен билирубин в кръвта	Чести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Реакция, свързана с инфузията (свръхчувствителност, реакция на мястото на инфузията, замаяност, пруритус в очите, зачервяване, абдоминална болка в горната част на корема, уртикария, дискомфорт в гърдите, пирексия)	Много чести*

*Честотата се основава на сбор от реакции, свързани с инфузията, с подобна медицинска терминология. Индивидуални реакции, свързани с инфузията се наблюдават при 1 до 2 пациенти, с категория по честота „чести“ (честота от 1,8 до 3,5%).

Отклонения в чернодробните лабораторни показатели

Таблица 4 описва отклоненията в чернодробните лабораторни показатели след приложение на Hemgenix. Повишенията на ALT се характеризират допълнително, тъй като може да бъдат съпроводени с понижена активност на фактор IX и може да показват необходимост от започване на лечение с кортикостероиди (вж. точка 4.4).

Таблица 4. Отклонения в чернодробните лабораторни показатели при пациенти, на които е прилаган 2×10^{13} gc/kg телесно тегло етранакоген дезапарвовек в клинични проучвания

Повишени лабораторни показатели ^a	Брой пациенти (%) N = 57
Повишаване на ALT > ULN ^b	23 (40,4%)
> ULN – 3,0 x ULN ^b	17 (29,8%)
> 3,0 – 5,0 x ULN ^c	1 (1,8%)
> 5,0 – 20,0 x ULN ^d	1 (1,8%)

Повишаване на AST > ULN^b	24 (42,1%)
> ULN – 3,0 x ULN ^b	19 (33,3%)
> 3,0 – 5,0 x ULN ^c	4 (7,0%)
Повишаване на билирубина > ULN^d	14 (24,6%)
> ULN – 1,5 x ULN ^b	12 (21,1%)

Съкращения: ULN = горна граница на нормата; CTCAE = Общи терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

^a Представени са най-високите стойности след прилагането на дозата, по CTCAE

^b Не всички пациенти с лабораторни аномалии >ULN са достигнали CTCAE Степен 1 поради повишени изходни нива

^b CTCAE Степен 1

^c CTCAE Степен 2

^d CTCAE Степен 3

Описание на избрани нежелани реакции

Реакции, свързани с инфузията

В клиничните проучвания с етранакоген дезапарвовек, реакции, свързани с инфузията, с лека до умерена тежест са наблюдавани при 7/57 (12,3%) пациенти. Инфузията е временно прекъсната при 3 пациенти и възобновена с по-бавна скорост след лечение с антихистамини и/или кортикостероиди. При 1 пациент инфузията е спряна и не е възобновена (вж. точка 5.1).

Имунномедиран трансаминит

В клиничните проучвания възникващи по време на лечението нежелани реакции на повишаване на ALT са настъпили при 13/57 (22,8%) пациенти. Началото на повишаването на ALT варира от 22 до 787 ден след прилагането на дозата. Девет от 13-те пациенти с повишени стойности на ALT са получили курс кортикостероиди с постепенно понижаване на дозата. Средната продължителност на лечението с кортикостероиди при тези пациенти е 81,4 дни. Девет от 13-те пациенти с повишение на ALT също са имали повишение на AST. Всички възникнали по време на лечението нежелани реакции на повишена ALT не са били сериозни и са отшумели в рамките на 3 до 127 дни.

Имуногенност

В клиничните проучвания с етранакоген дезапарвовек не е наблюдавано развитие на инхибитори на фактор IX.

Очакван устойчив хуморален имунен отговор към приложения с инфузията AAV5 капсид е наблюдаван при всички пациенти, лекувани с етранакоген дезапарвовек. Нивата на анти-AAV5 антитела се повишават над горната граница на количествено определяне, изследвани с теста на клиничното проучване, до седмица 3 след прилагането на дозата и остават повишени над горната граница на количествено определяне, както е измерено на 24-ия месец след прилагането на дозата.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма данни от клинични проучвания относно предозиране с етранакоген дезапарвовек.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични фактори АТС код: B02BD16

Механизъм на действие

Етранакоген дезапарвовек е продукт за генна терапия, предназначен да въведе копие на ДНК последователността, кодираща човешки фактор IX, в хепатоцитите, за да се справи с основната причина за заболяването хемофилия В. Етранакоген дезапарвовек се състои от кодон-оптимизирана кодираща ДНК последователност на вариант Padua с усиляване на функцията на човешкия фактор IX (hFIXco-Padua), под контрола на чернодробно-специфичния LP1 промоутър, капсулиран в нерепликиращ се рекомбинантен вектор, базиран на адено-свързан вирус серотип 5 (AAV5) (вж. точка 2.1).

След еднократна интравенозна инфузия етранакоген дезапарвовек се насочва преференциално към чернодробните клетки, където векторната ДНК се намира почти изключително в епизомална форма (вж. точка 5.3 по-долу). След трансдукция етранакоген дезапарвовек насочва дългосрочната чернодробно-специфична експресия на фактор IX- Padua протеин. В резултат на това етранакоген дезапарвовек частично или напълно облекчава дефицита на прокоагулантна активност на фактор IX в циркулацията при пациенти с хемофилия В.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на етранакоген дезапарвовек са оценени в 2 проспективни, отворени проучвания с единична доза и едно рамо – проучване фаза 2b, проведено в САЩ, и мултинационално проучване фаза 3, проведено в САЩ, Обединеното кралство и ЕС. И в двете проучвания са включени възрастни пациенти от мъжки пол (диапазон на телесно тегло: 58 до 169 kg) с умерено тежка или тежка хемофилия В ($\leq 2\%$ активност на фактор IX; N=3 във фаза 2b и N=54 във фаза 3), които получават единична интравенозна доза 2×10^{13} gc/kg телесно тегло етранакоген дезапарвовек и влизат в период на проследяване от 5 години.

В основното проучване фаза 3 общо N=54 пациенти от мъжки пол на възраст от 19 до 75 години при включването ($n=47 \geq 18$ и < 65 години; $n=7 \geq 65$ години) с умерено тежка или тежка хемофилия В са завършили ≥ 6 -месечна наблюдателна въвеждаща фаза със стандартна рутинна профилактика с фактор IX, след което пациентите получават единична интравенозна доза етранакоген дезапарвовек. Посещения за проследяване след лечението се извършват редовно, като 53/54 пациенти завършват най-малко 18 месеца проследяване. Един пациент, на възраст 75 години при скрининга, е починал от кардиогенен шок на 15-ия месец след прилагането на дозата, събитие, за което е потвърдено, че не е свързано с лечението. Останалите 53/54 пациенти продължават проследяването за общо 5 години след прилагането на дозата. От тях 1 пациент е получил частична доза (10%) етранакоген дезапарвовек поради реакция, свързана с инфузията, по време на инфузията. Всички пациенти са били на профилактична заместителна терапия с фактор IX преди прилагането на етранакоген дезапарвовек. Съществуващи неутрализиращи анти-AAV5 антитела са установени при 21/54 (38,9%) пациенти на изходно ниво.

Основната цел за ефикасност на проучването фаза 3 е да се оцени намалението на честота на кървене на годишна база (ABR) между месец 7 и 18 след прилагането на дозата, т.е. след установяване на стабилна експресия на фактор IX до месец 6 след прилагането на дозата, в сравнение с наблюдателния въвеждащ период. За тази цел са взети предвид всички епизоди на кървене, независимо от оценката на изследователя. Резултатите за ефикасност показват превъзходство на етранакоген дезапарвовек спрямо продължителната рутинна профилактика с фактор IX (вижте Таблица 5).

Таблица 5. Случаи на кървене и честота на кървене на годишна база

Брой	≥6-месечен въвеждащ период FAS (N=54)	7-18 месеца след дозата FAS (N=54)	≥6-месечен въвеждащ период (N=53)***	7-18 месеца след дозата (N=53)***
Брой пациенти с кръвоизливи	40 (74,1%)	20 (37,0%)	40 (75,5%)	19 (35,8%)
Брой пациенти с 0 кръвоизливи	14 (25,9%)	34 (63,0%)	13 (24,5%)	34 (64,2%)
Брой на всички кръвоизливи	136	54	136	49
Брой човекогодини за случаи на кървене	33,12	49,78		
Коригирана* ABR** (95% CI) за всички кръвоизливи	4,19 (3,22, 5,45)	1,51 (0,81, 2,82)	3,89 (2,93, 5,16)	1,07 (0,63, 1,82)
Намаляване на ABR (въвеждащ период спрямо периода след лечението) 2-странин 95% CI по Wald 1-странин р-стойност****	-	64% (36%, 80%) 0,0002		72% (57%, 83%) p<0,0001
Брой пациенти с тежки кръвоизливи	10 (18,5%)	7 (13%)	-	-
Брой пациенти с много тежки кръвоизливи	3 (5,6%)	2 (3,7%)	-	-
Коригирана ABR за спонтанно кървене 1-странин р-стойност	1,52	0,44 p=0,0034	-	-
Коригиран ABR за ставни кръвоизливи 1-странин р-стойност	2,35	0,51 p<0,0001	-	-
Коригирана ABR за травматично кървене 1-странин р-стойност	2,09	0,62 p<0,0001	-	-

Съкращения: ABR = честота на кървене на годишна база; FAS = цялата анализирана група, включваща всички 54 пациенти, на които е приложена доза; CI = доверителен интервал

*Коригирана ABR: Коригираната честота на ABR и сравнението между ABR през въвеждащия период и периода след лечението са оценени чрез статистическо моделиране (т.е. отрицателен бином регресионен модел с обобщени оценяващи уравнения на повторни измервания, отчитащ сдвоения дизайн на проучването, с параметър на отместване за отчитане на диференциалните периоди на събиране. Периодът на лечение е включен като категорична ковариата.)

**ABR е измерена от месец 7 до месец 18 след инфузия етранакоген дезапарвовек, като се гарантира, че този период представлява експресията на фактор IX от трансгена в стационарно състояние.

***Популационните данни включват всички пациенти, на които е приложена доза, с изключение на един пациент с титър на предварително съществуващи неутрализиращи анти-AAV5 антитела 1:3212 (изследван с теста на клиничното проучване, еквивалентен на титър 1:4417, във основа на теста за неутрализиращи анти-AAV5 антитела с разширен диапазон на измерване), който не е отговорил на лечението, т.е. не е показал експресия на фактор IX и активност след дозата.

****1-странин р-стойност ≤0,025 за периода след лечението/въвеждащия период <1 се счита за статистически значима.

След еднократна доза етранакоген дезапарвовек са наблюдавани клинично значими повишения на активността на фактор IX, измерени чрез едноетапен (aPTT-базиран) тест (вж. таблица 6). Активността на фактор IX също е измерена чрез хромогенен тест и резултатите са по-ниски в сравнение с резултатите от едноетапния (базиран на aPTT) тест, като средното съотношение на активността на фактор IX при хромогенния спрямо едноетапния тест варира от 0,408 до 0,547 от месец 6 до месец 24 след дозата.

Таблица 6. Активност на неконтаминиран² фактор IX на 6, 12, 18 и 24 месеца (FAS; едноетапен (базиран на aPTT) тест)

	Исходно ниво ¹ (N=54) ²	6 месеца след дозата (N=51) ²	12 месеца след дозата (N=50) ²	18 месеца след дозата (N=50) ²	24 месеца след дозата ⁵ (N=50) ²
Среден % (SD)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,40)	36,66 (18,96)
Медиана % (min, max)	1,0 (1,0, 2,0)	37,30 (8,2, 97,1)	39,90 (5,9, 113,0)	33,55 (4,5, 122,9)	33,85 (4,7, 99,2)
Промяна от изходното ниво Средна стойност по метода на най-малките квадрати (LS) (SE) ³ 95% CI 1-странна р-стойност ⁴	n.a	36,18 (2,432) 31,41, 40,95 p<0,0001	38,81 (2,442) 34,01, 43,60 p<0,0001	34,31 (2,444) 29,52, 39,11 p<0,0001	34,13 (2,325) 29,57, 38,69 p<0,0001

Съкращения: aPTT = активирано частично тромбопластиново време; CI = доверителен интервал; FAS = цялата анализирана група, включваща всички 54 пациенти, на които е приложена доза; LS = метод на най-малките квадрати; max = максимум; min = минимум; n.a. = неприложимо; SD = стандартно отклонение; SE = стандартна грешка.

¹Исходно ниво: изходната активност на фактор IX е приписана въз основа на историческата тежест на хемофилия В на участника, документирана във формуляра за съобщение на случая. Ако участникът има документиран тежък дефицит на фактор IX (плазмено ниво на фактор IX <1%), неговото изходно ниво на активност на фактор IX се определя като 1%. Ако участникът има документиран умерено тежък дефицит на фактор IX (плазмено ниво на фактор IX ≥1% и ≤2%), неговото изходно ниво на активност на фактор IX се определя като 2%.

²Неконтamинирани: кръвните проби, събрани в рамките на 5 полуживота от употребата на екзогенен фактор IX, са изключени. Както датата, така и часът на употребата на екзогенен фактор IX и вземането на кръвни проби са взети предвид при определяне на контаминацията. При пациентите с нула неконтamинирани централни лабораторни стойности след лечението промяната от изходното ниво е приета за нула за този анализ и стойностите след изходното ниво при тях са равни на изходната стойност. Фактор IX на изходно ниво е приписан въз основа на историческата тежест на хемофилия В при пациентите, документирана във формуляра за съобщение на случая. FAS включва 1 пациент, който е получил само 10% от планираната доза, 1 пациент, починал на 15-ия месец след дозата поради несвързано съпътстващо заболяване, 1 пациент с 1:3212 титър на съществуващи неутрализиращи анти-AAV5 антитела (изследван с теста на клиничното проучване, еквивалентен на титър 1:4417, въз основа на теста за неутрализиращи анти-AAV5 антитела с разширен диапазон на измерване), който не е отговорил на лечението, и 1 пациент със замърсяване с екзогенен фактор IX. Съответно данните за популацията включват 54 до 50 пациенти с неконтamинирани проби.

³Средна стойност по метода на най-малките квадрати (SE): средната стойност от линеен смесен модел с повторни измервания, с посещение като категорична ковариата.

⁴1-странна р-стойност ≤0,025 над изходното ниво за периода след лечението се счита за статистически значима.

⁵За месец 24 данните се основават на *ad hoc* анализ и р-стойността не е коригирана за множественост.

Началото на експресията на фактор IX след дозата се открива от първото неконтamинирано измерване на седмица 3. Като цяло, макар и по-променлив, фармакокинетичният профил на фактор IX по време на периода след лечението следва тенденция, подобна на активността на фактор IX.

Анализът на продължителността на активността на фактор IX показва стабилни нива на фактор IX от 6 месеца до 24 месеца. Анализът на продължителността показва подобна тенденция на активността на фактор IX след прилагане на етранакоген дезапарвовек, както при предшественика, rAAV5-hFIX генна терапия, кодираща див тип човешки фактор IX в предходно клинично проучване, което показва стабилна активност на фактор IX след прилагане на доза от 6 месеца до 5 години (вж. точка 5.3).

Въпреки че при пациенти с предшестващи неутрализиращи анти-AAV5 антитела като цяло се наблюдава числено по-ниска средна активност на фактор IX, не е установена клинично значима корелация между титъра на съществуващите анти-AAV5 антитела при пациентите и активността на фактор IX 18 месеца след дозата (вж. Таблица 7). При 1 пациент с титър на съществуващи анти-AAV5 антитела 1:3212 при скрининга (изследван с теста на клиничното проучване, еквивалентен на титър 1:4417, въз основа на теста за неутрализиращи анти-AAV5 антитела с разширен диапазон на измерване), не е наблюдаван отговор към лечението с етранакоген дезапарвовек, липсва експресия и активност на фактор IX.

Таблица 7. Нива на активност на ендегенен фактор IX след дозата при пациенти със или без предварително съществуващи неутрализиращи анти-AAV5 антитела (FAS; едноетапен (aPTT-базиран) анализ)

				Разлики от изходното ниво		
	Брой пациент и	Средна активност на фактор IX (%) (SD)	Медиана на активността на фактор IX (%) (min, max)	Метод на най-малките квадрат (SE) [†]	95% CI	1-странный р-стойност
С предварително съществуващи неутрализиращи анти-AAV5 антитела						
Изходно ниво	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0, 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
6-ти месец	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2, 90,4)	30,79 (3,827)	23,26, 38,32	<0,0001
12-ти месец	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5, 73,6)	31,59 (3,847)	24,02, 39,16	<0,0001
18-ти месец	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3, 57,9)	26,83 (3,854)	19,24, 34,41	<0,0001
24-ти месец	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1, 88,3)	28,35 (3,928)	20,62, 36,08	<0,0001
Без предварително съществуващи неутрализиращи анти-AAV5 антитела						
Изходно ниво	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0, 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
6-ти месец	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4, 97,1)	39,46 (3,172)	33,23, 45,69	<0,0001
12-ти месец	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9, 113,0)	43,07 (3,176)	36,83, 49,31	<0,0001
18-ти месец	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5, 122,9)	38,72 (3,172)	32,49, 44,95	<0,0001
24-ти месец	33	38,55 (19,19)	25,40 (4,7, 99,2)	37,40 (2,933)	31,64, 43,16	<0,0001

Съкращения: FAS = цялата анализирана група, включваща всички 54 пациенти, на които е приложена доза; aPTT = активирано частично тромбопластиново време; CI = доверителен интервал; LS = метод на най-малките квадрати; max = максимум; min = минимум; n.a. = неприложимо; SD = стандартно отклонение; SE = стандартна грешка.

[†] Средна стойност по метода на най-малките квадрати (SE): средната стойност от линеен смесен модел с повторени измервания с посещение като категориална ковариата.

Проучването също така демонстрира превъзходство на етранакоген дезапарвовек 18 месеца след дозата спрямо рутинната профилактика с екзогенен фактор IX през въвеждащия период (вж. таблица 8). ABR на лекувани с фактор IX епизоди на кървене през периода от 7 до 18 месец след дозата е намалена със 77% (вижте таблица 5).

Таблица 8. Честота на кървене на годишна база за епизоди на кървене, лекувани с фактор IX

	≥6 месеца въвеждащ период FAS (N=54)	7-18 месеца след доза FAS (N=54)
Брой пациенти с кървоизливи, лекувани с фактор IX	37/54 (68,5%)	15/54 (27,8%)
Брой кървоизливи, лекувани с фактор IX	118	30
Коригирана ABR (95% CI) на кървоизливи, лекувани с фактор IX	3,65 (2,82, 4,74)	0,84 (0,41, 1,73)
ABR съотношение за кървоизливи, лекувани с фактор IX (след лечението спрямо въвеждащия период) 2-странен 95% CI по Wald 1-странна p-стойност	-	0,23 (0,12, 0,46) p<0,0001
Коригирана ABR (95% CI) на спонтанни кървоизливи, лекувани с фактор IX	1,34 (0,87, 2,06)	0,45 (0,15, 1,39)
ABR съотношение за спонтанни кървоизливи, лекувани с фактор IX (след лечението спрямо въвеждащия период) 2-странно 95% Wald CI 1-странна p-стойност	-	0,34 (0,11, 1,00) p= 0,0254
Коригиран ABR (95% CI) за ставни кървоизливи, лекувани с фактор IX	2,13 (1,58, 2,88)	0,44 (0,19, 1,00)
ABR съотношение за ставни кървоизливи, лекувани с фактор IX (след лечението спрямо въвеждащия период) 2-странно 95% Wald CI1-sided p-value	-	0,20 (0,09, 0,45) p<0,0001

Съкращения: ABR = честота на кървене на годишна база; FAS = цялата анализирана група, включваща всичките 54 пациенти, на които е приложена доза; CI = доверителен интервал

Средната употреба на заместителна терапия с фактор IX значително намалява – с 248 825,0 IU/година/пациент (98,42%; едностранно p<0,0001) между месец 7 и 18 и с 248 392,6 IU/година/пациент (96,52%; едностранно p<0,0001) между месец 7 до 24 след лечение с етранакоген дезапарвовек в сравнение със стандартната рутинна профилактика с фактор IX през въвеждащия период. От ден 21 до месеци 7 до 24, 52 от 54 (96,3%) лекувани пациенти остават без непрекъсната рутинна профилактика с фактор IX.

Като цяло подобни резултати са наблюдавани 24 месеца след дозата в проучването фаза 3. Трябва да се отбележи, че нито един от пациентите не показва данни за неутрализиращи инхибитори на фактор IX, получен чрез етранакоген дезапарвовек, в продължение на 2 години след дозата. Също така нито един от 3-мата пациенти, включени в проучването фаза 2b, не показва данни за неутрализиращи инхибитори за периода от 3 години след дозата. Тримата пациенти демонстрират клинично значимо повишение на активността на фактор IX и прекратяват рутинната си профилактика за заместване на фактор IX за периода от 3 години след дозата.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Hemgenix в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на хемофилия B (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение, биотрансформация и елиминиране

Очаква се фактор IX, получен чрез етранакоген дезапарвовек, произведен в черния дроб, да претърпи подобно разпределение и катаболни пътища като ендегенния естествен фактор IX при хора без дефицит на фактор IX (вж. точка 5.1).

Клинична фармакокинетика на отделяне на вектора

Фармакокинетиката на отделяне на вектора е охарактеризирана след прилагане на етранакоген дезапарвовек, като се използва чувствителен анализ – полимеразна верижна реакция (PCR), за откриване на векторни ДНК последователности съответно в проби от кръв и сперма. Този анализ е чувствителен към трансгенна ДНК, включително фрагменти от разградена ДНК. Не показва дали ДНК присъства във векторния капсид, в клетките или в течния извънклетъчен матрикс (напр. кръвна плазма, семенна течност), или дали присъства интактен вектор.

В проучването фаза 3 откриваема векторна ДНК с максимални концентрации на векторна ДНК след дозата се наблюдава в кръвта ($n = 53/54$) и спермата ($n = 42/54$) при медиана на времето (T_{max}) съответно 4 часа и 42 дни. Средните пикови концентрации са съответно $2,2 \times 10^{10}$ копия/ml и $3,8 \times 10^5$ копия/ml в кръвта и спермата. След достигане на максимума в матрикса, концентрацията на трансгенна ДНК намалява постоянно. Отрицателният статус по отношение на отделяне на вектора при пациентите се определя като наличие на 3 последователни проби при концентрация на векторна ДНК под границата на откриване ($<LOD$). Като се използва тази дефиниция общо 56% (30/54) от пациентите са достигнали липса на векторна ДНК в кръвта и 69% (37/54) в спермата до месец 24 след доза. Средното време до липса на отделяне на вектора е 52,3 седмици за кръвта и 45,8 седмици за спермата на месец 24 след дозата. Няколко участници не са върнали необходимия брой проби от кръв и сперма, за да се оцени статуса по отношение на отделяне на вектора според определението. Като се имат предвид резултатите за отделянето на вектора, получени от последните 2 налични последователни проби, общо 40/54 (74%) и 47/54 (87%) пациенти са идентифицирани като достигнали липса на векторна ДНК съответно в кръвта и спермата на месец 24 след доза.

Фармакокинетика при специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

В проучването фаза 3 мнозинството ($n=45$) от пациентите са имали нормална бъбречна функция (креатининов клирънс (CL_{Cr}) = ≥ 90 ml/min, определен по уравнението на Cockcroft-Gault), 7 пациенти са имали лека степен на бъбречно увреждане ($CL_{Cr} = 60$ до 89 ml/min) и 1 пациент е имал умерено бъбречно увреждане ($CL_{Cr} = 30$ до 59 ml/min).

Не са наблюдавани клинично значими разлики в активността на фактор IX между тези пациенти.

Етранакоген дезапарвовек не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане ($CL_{Cr} = 15$ до 29 ml/min) или терминален стадий на бъбречно заболяване ($CL_{Cr} < 15$ ml/min).

Пациенти с чернодробно увреждане

В проучването фаза 3 пациенти с различна степен на чернодробна стеатоза на изходно ниво не показват различни клинично значими нива на активност на фактор IX.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане и напреднала фиброза не са проучвани (вж. точки 4.2 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсичност

Предклиничните проучвания бяха започнати с продукт за генна терапия, използващ рекомбинантния адено-асоцииран вирус серотип 5 (rAAV5), експресиращ дивия тип човешки коагулационен фактор IX (rAAV5-hFIX). Етранакоген дезапарвовек (rAAV5-hFIX-Padua) впоследствие е разработен от rAAV5-hFIX чрез въвеждане на промяна от 2 нуклеотида в трансгена за човешки фактор IX, като по този начин се получава естествено срещащият се вариант Padua на фактор IX, който проявява значително повишена активност (вж. точка 5.1). Нивото, при което не се наблюдават нежелани ефекти (NOAEL), се наблюдава при 9×10^{13} gc/kg телесно тегло при нечовекоподобни примати, което е приблизително 5 пъти над дозата 2×10^{13} gc/kg телесно тегло етранакоген дезапарвовек гспри хора.

Биоразпределението на етранакоген дезапарвовек и неговия предшественик, генната терапия с експресия на човешки див тип фактор IX, е оценено при мишки и нечовекоподобни примати след интравенозно приложение. Дозозависимото преференциално разпределение в черния дроб е потвърдено за двата вектора и тяхната трансгенна експресия.

Генотоксичност

Генотоксичните и репродуктивните рискове са оценени с rAAV5-hFIX. Анализът на мястото на интегриране в геномната ДНК на гостоприемника е извършен върху чернодробна тъкан от мишки и нечовекоподобни примати, инжектирани с rAAV5-hFIX до доза от $2,3 \times 10^{14}$ gc/kg телесно тегло, съответстваща на приблизително 10 пъти клиничната доза при хора. Извлечените rAAV5-hFIX векторни ДНК последователности представляват почти изключително епизомални форми, които не са интегрирани в ДНК на гостоприемника. Оставащото ниско ниво на интегрирана rAAV5-hFIX ДНК е разпределено в целия геном на гостоприемника без предпочитана интеграция в гени, свързани с медиране на злокачествена трансформация при хора (вж. точка 4.4 Риск от злокачествено заболяване като резултат от интегриране на вектор).

Канцерогенност

Не са провеждани специални проучвания за канцерогенност с етранакоген дезапарвовек. Въпреки че няма напълно адекватни животински модели по отношение на туморогенния и канцерогенния потенциал на етранакоген дезапарвовек при хора, токсикологичните данни не предполагат опасения за туморогенност.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Не са провеждани специални проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието, включително оценка по отношение на ембриофеталното развитие и фертилитета, с етранакоген дезапарвовек, тъй като мъжете съставляват по-голямата част от популацията пациенти, които ще бъдат лекувани с Hemgenix. Рискът от предаване по герминативна линия след прилагане на $2,3 \times 10^{14}$ gc/kg телесно тегло rAAV5-hFIX, т.е. доза, приблизително 10 пъти по-висока от препоръчителната доза при хора, е оценен при мишки. Прилагането на rAAV5-hFIX води до откриваема векторна ДНК в репродуктивните органи и спермата на мъжките животни. Въпреки това след чифтосване на тези мишки с нетретиран женски животни на 6-ия ден след приложението, векторната ДНК на rAAV5-hFIX не се открива в женските репродуктивни тъкани, нито в потомството, което показва липса на предаване по герминативна линия по бащина линия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Полисорбат 20
Калиев хлорид
Калиев фосфат
Натриев хлорид
Натриев фосфат
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

24 месеца

След разреждане

След разреждане с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор (вж. точка 6.6) Nemgenix може да се съхранява при 15 °C - 25 °C в инфузионния сак, защитен от светлина. Приложението на дозата етранакоген дезапарвовек на пациента обаче трябва да приключи в рамките на 24 часа след приготвянето на дозата. Стабилността след разреждане е установена за инфузионни сакове от полиетилен/полипропилен съполимер (PE/PP), които не съдържат поливинилхлорид (PVC), при използване на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).
Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Разредете преди употреба.
За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 ml разтвор във флакон от стъкло тип I със запушалка (хлоробутилова гума) и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче.

Nemgenix се доставя във флакон, съдържащ 10 ml.

Общият брой флакони във всяка крайна опаковка съответства на необходимата доза за отделния пациент, в зависимост от телесното тегло, и е предоставен върху опаковката

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди работа с лекарствения продукт или неговото прилагане

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми (ГМО).

Трябва да се носят лични предпазни средства, включително ръкавици, предпазни очила, защитно облекло и маски, докато се приготвя и прилага етранакоген дезапарвовек.

Приготвяне на етранакоген дезапарвовек преди приложение

1. Използвайте асептични техники по време на приготвянето и прилагането на етранакоген дезапарвовек.
2. Използвайте флакона(ите) с етранакоген дезапарвовек само веднъж (флакон(и) за еднократна употреба).
3. Проверете необходимата доза етранакоген дезапарвовек въз основа на телесното тегло на пациента. Общият брой флакони във всяка крайна опаковка съответства на необходимата доза за всеки отделен пациент въз основа на телесното тегло.
4. Етранакоген дезапарвовек трябва да се разрежда с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор преди приложение.
 - Изтеглете обема на изчислената доза Hemgenix (в ml) от 500 ml инфузионен(ни) сак(ове) с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Обемът, който трябва да се изтегли, ще варира в зависимост от телесното тегло на пациента.
 - o При пациенти <120 kg телесно тегло изтеглете обема натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, съответстващ на общата доза Hemgenix (в ml) от един 500 ml инфузионен сак.
 - o При пациенти с телесно тегло ≥ 120 kg изтеглете обема натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, съответстващ на общата доза Hemgenix (в ml) от два 500 ml инфузионни сака, като изтеглите половината от обема от всеки от двата сака.
 - След това добавете необходимата доза етранакоген дезапарвовек към инфузионния(ните) сак(ове), за да доведете общия обем във всеки инфузионен сак обратно до 500 ml.
5. Добавете дозата Hemgenix директно към инжекционния разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Не добавяйте дозата Hemgenix във въздуха в инфузионния сак по време на разреждането.
6. Внимателно обърнете инфузионния(ните) сак(ове) поне 3 пъти, за да смесите разтвора и да осигурите равномерно разпределение на разредения продукт.
7. За да избегнете образуването на пяна:
 - Не разклащайте флакона(ите) с етранакоген дезапарвовек и приготвения(те) инфузионен(ни) сак(ове).
 - Не използвайте филтърни игли по време на приготвянето на етранакоген дезапарвовек.
8. За да се намали рискът от разливане и/или образуване на аерозол, инфузионният(ните) сак(ове) трябва да се доставя(т) свързан(и) с инфузионна система, предварително напълнена със стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
9. Инфузионната система, предварително напълнена със стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, трябва да се свърже към основната интравенозна инфузионна линия, също заредена със стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор преди употреба.
10. Използвайте само натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, тъй като стабилността на етранакоген дезапарвовек не е установена с други разтвори и разреждатели.
11. Не вливайте разредения разтвор етранакоген дезапарвовек в една и съща интравенозна линия с други продукти.
12. Не използвайте централна линия или порт.

Приложение

13. Разреденият етранакоген дезапарвовек трябва да се провери визуално преди приложение. Разреденият етранакоген дезапарвовек трябва да бъде бистър, безцветен разтвор. Ако в инфузионния сак се виждат частици, помътняване или промяна в цвета, не използвайте етранакоген дезапарвовек.
14. Използвайте продукта след разреждане възможно най-скоро. Не трябва да превишавате времето за съхранение на разредения продукт извън предвиденото в точка 6.3.

15. Използвайте вграден 0,2 µm филтър, направен от полиетерсулфон (PES).
16. Разределеният разтвор етранакоген дезапаровек трябва да се приложи в периферна вена чрез отделна инфузионна линия през периферен венозен катетър.
17. Разтворът етранакоген дезапаровек трябва да се влива внимателно, като се спазва скоростта на инфузия, дадена в точка 4.2. Приложението трябва да приключи в рамките на ≤24 часа след приготвяне на дозата (вж. точка 4.2).
18. След като цялото съдържание на инфузионния(ните) сак(ове) бъде влято, инфузионната линия трябва да се промие със същата скорост на инфузия с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се гарантира доставянето на целия обем етранакоген дезапаровек.

Мерки, които трябва да се предприемат при случайна експозиция

В случай на случайна експозиция трябва да се следват местните указания за фармацевтични отпадъци.

- o В случай на случайна експозиция на очите, незабавно изплакнете очите с вода в продължение на поне 15 минути. Не използвайте алкохолен разтвор.
- o В случай на случайно убождане с игла, стимулирайте кръвенето от раната и измийте добре мястото на инжектиране със сапун и вода.
- o В случай на случайна експозиция на кожата, засегнатата област трябва да се почисти старателно със сапун и вода в продължение на поне 15 минути. Не използвайте алкохолен разтвор.
- o В случай на случайно вдишване, изведете лицето на чист въздух.
- o В случай на случайна експозиция през устата, изплакнете устата обилно с вода.
- o Във всеки случай след това потърсете медицинска помощ.

Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с етранакоген дезапаровек, трябва да бъдат дезинфекцирани с подходящ дезинфектант с вироцидно действие (напр. дезинфектант, освобождаващ хлор, като хипохлорит, съдържащ 0,1% хлор (1 000 ppm)) след употреба.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и материалите за еднократна употреба, които може да са влезли в контакт с Hemgenix (твърди и течни отпадъци), трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за фармацевтични отпадъци.

Болногледачите, трябва да бъдат съветвани за правилното боравене с отпадъчни материали, получени от замърсени медицински консумативи по време на употребата на Hemgenix.

Работни повърхности и материали, които потенциално са били в контакт с етранакоген дезапаровек, трябва да бъдат дезинфекцирани с подходящ дезинфектант с вироцидно действие (напр. дезинфектант, освобождаващ хлор, като хипохлорит, съдържащ 0,1% хлор (1000 ppm)) след употреба и след това, ако е възможно, автоклав.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1715/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 20 Февруари 2023

Дата на първо подновяване: 07 Декември 2023

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активните вещества

Genezen MA, Inc.
113 Hartwell Avenue
Lexington, MA 02421
САЩ

Име и адрес на производителя(ите), отговорни за освобождаване на партидите

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за пускане на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и всички последващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да пусне първия ПАДБ за този продукт в рамките на 6 месеца след разрешението.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Hemgenix във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма с националния компетентен орган.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която се продава Hemgenix, всички медицински специалисти и пациенти/болногледачи, които се очаква да предписват, използват или наблюдават приложението на Hemgenix, имат достъп до/имса предоставени следните обучителни пакети. Тези документи ще бъдат преведени на националния език, за да се осигури разбиране на предложените мерки за свеждане на риска до минимум от лекари и пациенти:

- Обучителен материал за лекаря
- Информационен пакет за пациента.

Обучителният материал за лекаря трябва да съдържа:

- Ръководство за медицински специалисти;
- Кратка характеристика на продукта;
- Ръководство за пациента/болногледача;
- Карта на пациента.

Информационният пакет за пациента трябва да съдържа:

- Ръководство за пациента/болногледача;
- Карта на пациента;
- Листовка за пациента;

Ключова информация в ръководството за медицински специалисти:

- Да информират пациента за важния идентифициран риск от хепатотоксичност и важните потенциални рискове за хоризонтално предаване и предаване по герминативна линия, развитие на инхибитори на фактор IX, злокачествено заболяване във връзка с интегриране на векторен геном и тромбоемболия, и подробности за това как тези рискове може да бъдат сведени до минимум.
- Преди да се вземе решение за лечение, медицинският специалист трябва да обсъди с пациента рисковете, ползите и неяснотите по отношение на Hemgenix, когато се предлага Hemgenix като възможност за лечение, включително:
 - че употребата на Hemgenix ще изисква в някои случаи съпътстващо приложение на кортикостероиди за овладяване на чернодробното увреждане, което този лекарствен продукт може да предизвика. Това изисква адекватно наблюдение на чернодробната функция на пациента и избягване на съпътстваща употреба на хепатотоксични лекарства и вещества, за да се сведе до минимум рискът от хепатотоксичност и потенциално понижен терапевтичен ефект на Hemgenix.
 - че съществуващи неутрализиращи анти-AAV5 антитела с висок титър могат да намалят ефикасността на терапията с Hemgenix; пациентите трябва да бъдат оценени за титъра на съществуващите неутрализиращи анти-AAV5 антитела преди лечението с Hemgenix.
 - че има вероятност да не се развие отговор на лечението с Hemgenix. Пациентите, при които не се развие отговор, все още са изложени на дългосрочни рискове.
 - че дългосрочният ефект от лечението не може да бъде прогнозиран.
 - че няма да има планове за повторно прилагане на лекарствения продукт при пациенти, при които липсва или са загубили отговор към лечението.
 - че пациентите трябва да бъдат изследвани за инхибитори на фактор IX, за да се проследява за развитието на инхибитори на фактор IX.
 - Да се напомни на пациентите, че е важно да се включат в регистър за проследяване на дългосрочните ефекти.
 - Медицинският специалист трябва да предостави на пациента ръководството за пациента и картата на пациента.

Ключова информация в ръководството за пациента/болногледача:

- Важността да се разберат напълно ползите и рисковете от лечението с Hemgenix, какво е известно и какво все още не е известно за дългосрочните ефекти, свързани както с безопасността, така и с ефикасността.
- Поради това, преди да се вземе решение за започване на терапията, лекарят ще обсъди с пациента следното:
 - че Hemgenix в някои случаи ще изисква съпътстващо лечение с кортикостероиди за овладяване на увреждането на черния дроб, което това лекарство може да причини, и че лекарят трябва да гарантира, че пациентите са на разположение за редовни кръвни изследвания, за да се провери отговорът на Hemgenix и да се оцени състоянието на черния дроб. Пациентите трябва да информират медицинския специалист за настояща употреба на кортикостероиди или други имunosупресори. Ако пациентът не може да приема кортикостероиди, лекарят може да препоръча алтернативни лекарства за овладяване на проблеми с черния дроб.
 - че високият предварително съществуващ имунитет срещу вектора може да намали ефикасността на терапията с Hemgenix; Очаква се пациентите да бъдат оценени за титъра на съществуващи неутрализиращи анти-AAV5 антитела преди лечението с Hemgenix.
 - че не всички пациенти могат да се извлекат полза от лечението с Hemgenix. Пациентите, които не отговорят на лечението, все още са изложени на дългосрочни рискове.
 - Подробности относно това как важните потенциални рискове от хоризонтално предаване и предаване по герминативна линия, развитие на инхибитори на фактор IX, злокачествено заболяване във връзка с интеграцията на векторния геном и тромбоемболия могат да бъдат разпознати и сведени до минимум чрез редовно наблюдение, както е препоръчано от лекарите, което включва следното:
 - Пациентът трябва незабавно да потърси медицински съвет при всякакви симптоми, предполагащи тромбоемболично събитие.
 - Пациенти от мъжки пол с репродуктивен потенциал или техните партньорки трябва да използват бариерна контрацепция в продължение на една година след приложението на Hemgenix.
 - Hemgenix има компонент на вирусен вектор и може да бъде свързан с повишен риск от злокачествен тумор. При пациенти с предшестващи рискови фактори за хепатоцелуларен карцином е необходимо редовно проследяване на черния дроб в продължение на поне 5 години след лечението с Hemgenix.
 - Пациентите не трябва да даряват кръв, сперма или органи, тъкани и клетки за трансплантация.
 - че пациентът ще получи карта на пациента, която трябва да се показва на всеки лекар или медицинска сестра, когато е на медицински преглед.
 - Значението на участието в регистъра на пациентите за дългосрочно наблюдение от 15 години.

Карта на пациента:

- Тази карта е предназначена за информиране на медицинските специалисти, че пациентът е получил Hemgenix за хемофилия В.
- Пациентът трябва да покаже картата на пациента на лекар или медицинска сестра, когато има насрочено посещение.
- Пациентът трябва да потърси медицински съвет при всякакви симптоми, предполагащи тромбоемболично събитие.
- Пациентът трябва редовно да си прави кръвни изследвания и прегледи според указанията на лекаря.

- Картата трябва да предупреждава медицинските специалисти, че пациентът може да бъде подложен на лечение с кортикостероиди за свеждане до минимум на риска от хепатотоксичност на Hemgenix.
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
С цел по-нататъшно охарактеризиране на дългосрочната ефикасност и безопасност на етранакоген дезапарвовек при възрастни пациенти с тежка и умерено тежка хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX) без анамнеза за инхибитори на фактор IX, ПРУ трябва да подаде доклад за окончателния анализ от проучване по регистър, съгласно съгласуван протокол.	31 декември 2044 г.

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
С цел да се потвърдят ефикасността и безопасността на етранакоген дезапарвовек при възрастни пациенти с тежка и умерено тежка хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX) без анамнеза за инхибитори на фактор IX, ПРУ трябва да представи окончателните резултати (данни за 5 години) от основното проучване СТ-АМТ-061-02 с 54 субекта.	31 октомври 2025 г.
С цел да се потвърдят ефикасността и безопасността на етранакоген дезапарвовек при възрастни пациенти с тежка и умерено тежка хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX) без анамнеза за инхибитори на фактор IX, независимо от изходния титър на анти-AAV5 неутрализиращите антитела, ПРУ трябва да подаде доклад за междинния анализ на едногодишно проследяване, след като първите 50 участници са включени в проучване CSL222 4001.	31 декември 2026 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА КУТИЯ****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Немgenix 1 x 10¹³ геномни копия/ml концентрат за инфузионен разтвор
етранакоген дезапарвовек

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml етранакоген дезапарвовек съдържа 1 × 10¹³ геномни копия (gc).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, полисорбат 20, калиев хлорид, калиев дихидроген фосфат, натриев хлорид, натриев хидроген фосфат, хлороводородна киселина (за корекция на pH), вода за инжекции. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

Флакон от 10 ml x (брой флакони за дозата на пациента)

Опаковка за всеки отделен пациент, съдържаща достатъчно количество флакони за дозата на пациента

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба

Преди употреба прочетете листовката.

За интравенозно приложение след разреждане

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа генно модифицирани организми.

Изхвърлете в съответствие с местните указания за фармацевтични отпадъци.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1715/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Неmgenix 1 x 10¹³ геномни копия/ml стерилен концентрат
етранакоген дезапарвовек
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Hemgenix 1 x 10¹³ геномни копия/ml концентрат за инфузионен разтвор етранакоген дезапарвовек (etranacogene dezaparvovec)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Вашият лекар ще Ви даде карта на пациента. Прочетете я внимателно и следвайте указанията в нея.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Hemgenix и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Hemgenix
3. Как се прилага Hemgenix
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Hemgenix
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Hemgenix и за какво се използва

Какво представлява Hemgenix и за какво се използва

Hemgenix представлява лекарство за генна терапия, което съдържа активното вещество етранакоген дезапарвовек. Лекарствата за генна терапия действат, като доставят в организма ген с цел коригиране на генетичен дефицит.

Hemgenix се използва за лечение на тежка и умерено тежка хемофилия В (вроден дефицит на фактор IX) при възрастни, които нямат и не са имали преди инхибитори (неутрализиращи антитела) срещу фактор IX.

Хората с хемофилия В се раждат с променена форма на ген, необходим за образуването на фактор IX, основен протеин, необходим за съсирването на кръвта и спирането на всяко кървене. Хората с хемофилия В имат недостатъчни нива на фактор IX и са предразположени към епизоди на вътрешно или външно кървене.

Как действа Hemgenix

Активното вещество в Hemgenix се основава на вирус, който не причинява заболяване при хората. Този вирус е модифициран така, че да не може да се разпространява в организма, но да може да достави работещо копие на гена за фактор IX в чернодробните клетки. Това позволява на чернодробните клетки да образуват фактор IX, при което се повишават нивата на активния

фактор IX в кръвта. Това от своя страна спомага за съсирване на кръвта, което е по-близо до нормалното, и предотвратява или понижава честотата на епизодите на кървене.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Hemgenix

Не трябва да Ви се прилага Hemgenix

- Ако сте алергични към етранакоген дезапарвовек или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате активна инфекция, остра (краткосрочна) или хронична (дългосрочна), която не се контролира чрез лекарствата.
- Ако черният Ви дроб не функционира правилно поради напреднала чернодробна фиброза (образуване на ръбци и удебеляване на тъканта) или цироза (образуване на ръбци поради дългосрочно чернодробно увреждане).

Ако някое от горните заболявания се отнася до Вас или ако не сте сигурни, моля, говорете с Вашия лекар, преди да приемете Hemgenix.

Предупреждения и предпазни мерки

Преди лечението с Hemgenix

Вашият лекар ще извърши няколко изследвания, **преди** да Ви бъде приложено лечение с Hemgenix.

Кръвни изследвания за антитела

Вашият лекар ще проведе кръвни изследвания, за да провери за определени антитела (протеини) преди лечението с Hemgenix, включително:

- кръвни изследвания за проверка за наличие на антитела в кръвта Ви, насочени срещу човешкия фактор IX (инхибитори на фактор IX).
Ако тестът е положителен за тези антитела, ще бъде направен друг тест след приблизително 2 седмици. Ако резултатите както от първоначалния тест, така и от повторния тест са положителни, приложението на Hemgenix няма да бъде започнато.
- може също да се извършат кръвни изследвания за проверка на количеството антитела в кръвта Ви, насочени срещу типа вирус, използван за производството на Hemgenix.

Състояние на черния дроб

За да реши дали това лекарство е подходящо за Вас, Вашият лекар ще провери състоянието на черния Ви дроб преди да започнете лечение с Hemgenix и ще извърши:

- кръвни изследвания за проверка на нивото на чернодробните ензими в кръвта Ви
- ехография на черния дроб
- еластографско изследване за проверка за ръбци или удебеляване на черния дроб.

По време на или малко след инфузията на Hemgenix

Вашият лекар ще Ви наблюдава **по време на или скоро след** инфузията на Hemgenix.

Реакции, свързани с инфузията

Нежелани реакции, свързани с инфузията, могат да настъпят по време на или скоро след като Ви бъде направена инфузия на Hemgenix (вливане). Вашият лекар ще Ви наблюдава по време на инфузията на Hemgenix и най-малко 3 часа след като Ви бъде приложен Hemgenix.

- Симптомите на такива нежелани реакции са изброени в точка 4 „Възможни нежелани реакции“. Уведомете **незабавно** Вашия лекар или медицинска сестра, ако получите тези или други симптоми по време на или скоро след инфузията.

- В зависимост от симптомите инфузията може да бъде забавена или прекъсната. Ако инфузията бъде прекъсната, тя може да бъде възобновена с по-ниска скорост, когато реакцията, свързана с инфузията, отшуми. Вашият лекар може също да прецени дали трябва да Ви бъдат дадени кортикостероиди (напр. преднизолон или преднизон), за да помогнат за овладяване с реакцията, свързана с инфузията.

След лечението с Hemgenix

След лечение с Hemgenix Вашият лекар ще продължи да проверява здравословното Ви състояние. **Важно е да обсъдите графика за тези кръвни изследвания** с Вашия лекар, за да могат да се извършват както е необходимо.

Чернодробни ензими

Hemgenix ще предизвика отговор на имунната Ви система, който може да доведе до повишено ниво на някои чернодробни ензими в кръвта Ви, наречени трансаминази (трансаминит). Вашият лекар ще проследява редовно нивата на чернодробните Ви ензими, за да се увери, че лекарството действа както трябва:

- Поне през първите 3 месеца, след като Ви бъде приложен Hemgenix, ще Ви се правят кръвни изследвания веднъж седмично, за да се проследяват нивата на чернодробните Ви ензими.
 - Ако чернодробните Ви ензими се повишат, може да имате по-чести кръвни изследвания, за да се проверяват нивата на чернодробните ензими, докато се нормализират. Може също да се наложи да приемате друго лекарство (кортикостероид) за овладяване на тези нежелани реакции.
 - Вашият лекар може също да извърши допълнителни тестове, за да изключи други причини за повишаването на чернодробните ензими, ако е необходимо, след консултация с лекар специалист по чернодробни болести.
- Вашият лекар ще повтаря изследванията за чернодробни ензими на всеки три месеца от 4-ия месец до една година след като Ви е приложен Hemgenix, за да продължи да проверява здравето на черния Ви дроб. През втората година след като Ви е приложен Hemgenix, Вашият лекар ще проследява чернодробните Ви ензими на всеки шест месеца. След втората година Вашият лекар ще проверява чернодробните Ви ензими всяка година в продължение на поне 5 години след като Ви е приложен Hemgenix.

Нива на фактор IX

Вашият лекар ще проверява редовно нивата на фактор IX, за да види дали лечението с Hemgenix е било успешно.

- Най-малко през първите 3 месеца, след като Ви е приложен Hemgenix, ще Ви се правят кръвни изследвания веднъж седмично, за да се проверят нивата на фактор IX.
- Вашият лекар ще повтаря тези тестове на всеки три месеца от месец 4 до 1 година след като Ви е приложен Hemgenix, за да продължи да проверява нивото на фактор IX. През втората година след като Ви е приложен Hemgenix, Вашият лекар ще проверява нивата на фактор IX на всеки шест месеца. След това Вашият лекар ще ги проверява всяка година поне в продължение на 5 години след като Ви е приложен Hemgenix.
- Ако чернодробните Ви ензими се повишат или трябва да приемате друго лекарство (напр. кортикостероид), ще Ви бъдат правени по-чести кръвни изследвания, за да се проверят нивата на фактор IX, докато чернодробните Ви ензими се нормализират или спрете приема на допълнителното лекарство.

Използване на други лечения за хемофилия

След употребата на Hemgenix говорете с Вашия лекар дали и кога трябва да спрете другите си лечения за хемофилия и разработете план за лечение какво да правите в случай на операция,

травма, кървене или някакви процедури, които потенциално биха могли да увеличат риска от кървене. Много е важно да продължите проследяването и да посещавате лекар, за да определите дали трябва да приемате други лекарства за овладяване на хемофилията.

Неестествено съсирване на кръвта (тромбоемболични събития)

След лечение с Hemgenix нивото на Вашия фактор IX може да се повиши. При някои пациенти може да се повиши до нива над нормалните за определен период от време.

- Необичайно повишените нива на фактор IX могат да доведат до неестествено съсирване на кръвта Ви, увеличавайки риска от образуване на кръвни съсиреци, например в белите дробове (белодробна тромбоемболия) или в кръвоносен съд на крака (венозна или артериална тромбоза). Този теоретичен риск при Вас е нисък поради вродения дефицит в каскадата на съсирването в сравнение със здрави индивиди.
- Може да сте изложени на риск от неестествено съсирване на кръвта, ако имате съществуващи проблеми със сърцето и кръвоносните съдове (напр. анамнеза за сърдечно заболяване (сърдечносъдово заболяване), удебеляване и втвърдяване на артериите (артериосклероза), високо кръвно налягане (хипертония), или ако имате диабет или сте над 50 години).
- Вашият лекар редовно ще проследява кръвта Ви за евентуални аномалии в нивата на фактор IX, особено ако продължавате да получавате рутинната си профилактика с фактор IX (заместваща терапия с фактор IX) след приложение на Hemgenix (вижте също точка 3 „Как да използвате Hemgenix“).
- Незабавно се консултирайте с Вашия лекар, ако забележите признаци на неестествено съсирване, като внезапна болка в гърдите, задух, внезапна поява на мускулна слабост, загуба на чувствителност и/или равновесие, намалена бдителност, затруднено говорене или подуване на един или на двата крака.

Избягване на кръводаряване и даряване за трансплантации

Активното вещество в Hemgenix може временно да се отделя чрез кръвта, спермата, кърмата или потта, урината и изпражненията, процес, наречен отделяне (вижте също точка 2 „Бременност, кърмене и фертилитет“).

За да е сигурно, че хората без хемофилия В не са изложени на ДНК, съдържаща се в Hemgenix, чрез процеса на отделяне във Вашето тяло и/или сперма, вие няма да можете да дарявате кръв, сперма или органи, тъкани и клетки за трансплантация, след като сте били лекувани с Hemgenix.

Имунокомпрометирани пациенти или пациенти с ХИВ или друга инфекция

Ако имате проблеми с имунната система (имунокомпрометиран сте), подложени сте или ще се подлагате на лечение, потискащо имунната система, или имате ХИВ или друга нова или скорошна инфекция, Вашият лекар ще реши къде ще можете да получите Hemgenix.

Неутрализиращи антитела срещу фактор IX (инхибитори на фактор IX)

Неутрализиращи антитела срещу фактор IX може да попречат на правилното действие на Hemgenix. Вашият лекар може да провери кръвта Ви за тези антитела, ако кървенето Ви не се контролира или се възобнови, след като Ви е приложен Hemgenix (вижте също точка 3 „Как да използвате Hemgenix“).

Получаване на генна терапия отново в бъдеще

След получаване на Hemgenix имунната Ви система ще произведе антитела срещу обвивката на AAV вектора. Все още не е известно дали и при какви условия терапията с Hemgenix може да се повтори. Също така все още не е известно дали и при какви условия е възможно последващо използване на друга генна терапия.

Риск от злокачествено заболяване, потенциално свързан с Hemgenix

- Hemgenix ще се вмъкне в чернодробните клетки и е възможно да се вмъкне в ДНК на чернодробните клетки или в ДНК на други телесни клетки. В резултат на това Hemgenix може да допринесе за риска от рак, като рак на черния дроб (хепатоцелуларен карцином). Въпреки че досега няма доказателства за това в клиничните проучвания, това остава възможно поради естеството на лекарството. Затова трябва да обсъдите това с Вашия лекар.
- Ако сте пациент с предшестващи рискови фактори за хепатоцелуларен карцином (напр. имате чернодробна фиброза (ръбци и удебеляване на черния дроб) или хепатит В, хепатит С, мастен черен дроб (неалкохолна мастна чернодробна болест или прекомерна употреба на алкохол), Вашият лекар редовно (напр. веднъж годишно) ще наблюдава дългосрочно състоянието на черния Ви дроб в продължение на поне 5 години след приложението на Hemgenix и ще извършва следните изследвания:
 - ежегоден ултразвук на черния дроб и
 - ежегоден кръвен тест, за да се провери за повишаване на така наречения алфа-фетопротеин.
- След лечение с Hemgenix ще се очаква да се включите в проучване за проследяване, което да спомогне за проучване на дългосрочната безопасност на лечението в продължение на 15 години, колко добре продължава да действа и всички нежелани реакции, които могат да бъдат свързани с лечението. В случай на рак Вашият лекар може да вземе проба от рака (биопсия), за да провери дали Hemgenix се е вмъкнал в клетъчната ДНК.

Деца и юноши

Hemgenix не е проучван при деца или юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Hemgenix

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Ако приемате лекарства, за които е известно, че увреждат черния дроб (хепатотоксични лекарства), Вашият лекар може да реши, че се налага да спрете тези лекарства, за да можете да получите Hemgenix.

Бременност, кърмене и фертилитет

Няма данни относно употребата на Hemgenix при жени с хемофилия В.

Ако сте бременна или кърмите, мислите, че може да сте бременна или планирате да забременеете, посъветвайте се с Вашия лекар преди да Ви бъде приложен Hemgenix.

- Лечението с Hemgenix не се препоръчва при жени, които могат да забременеят. Все още не е известно дали Hemgenix може да се използва безопасно при тези пациенти, тъй като ефектите върху бременността и нероденото дете не са известни.
- Hemgenix не трябва да се използва по време на бременност. Не е известно дали този лекарствен продукт може да увреди Вашето неродено бебе, когато Ви се приложи по време на бременност.

- Hemgenix не трябва да се използва по време на кърмене. Не е известно дали това лекарство се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Използване на контрацепция и избягване на бременност при партньорката за определен период от време

След като пациент от мъжки пол е бил лекуван с Hemgenix, пациентът и всяка партньорка трябва да избягват бременност в продължение на 12 месеца. Трябва да използвате ефективна контрацепция (напр. бариерна контрацепция като презерватив или диафрагма). Това е необходимо за предотвратяване на теоретичния риск генът на фактор IX от лечението с Hemgenix на баща да се предаде на дете, с неизвестни последици. По същата причина пациентите мъже не трябва да даряват сперма. Обсъдете с Вашия лекар кои методи за контрацепция са подходящи.

Шофиране и работа с машини

Hemgenix повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Малко след инфузията Hemgenix временно са настъпвали замаяност, умора и главоболие. Ако сте засегнати, трябва да внимавате, докато не се уверите, че Hemgenix не повлиява неблагоприятно способността Ви за шофиране или работа с машини. Говорете с Вашия лекар за това.

Hemgenix съдържа натрий и калий

- Лекарството съдържа 35,2 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 1,8% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.
- Този лекарствен продукт съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на флакон, т.е. практически не съдържа калий.

3. Как се прилага Hemgenix

Hemgenix ще Ви бъде приложен в лечебно заведение под ръководството на лекар с опит и обучение в лечението на Вашето заболяване хемофилия В.

Hemgenix ще Ви бъде приложен **само веднъж** чрез еднократна бавна инфузия (вливане) във вена. Завършването на инфузията обикновено отнема 1 до 2 часа.

Вашият лекар ще определи правилната доза за Вас въз основа на телесното Ви тегло.

Прекратяване на лечението с екзогенен фактор IX

- Може да отнеме няколко седмици, преди подобреният контрол на кръвенето да стане видим след инфузия Hemgenix и може да се наложи да продължите заместващата терапия с екзогенен фактор IX през първите седмици след инфузията Hemgenix.
- Вашият лекар редовно ще проследява кръвта Ви за нивата на активност на фактор IX, т.е. всяка седмица в продължение на поне първите 3 месеца и на редовни интервали след това, и ще реши дали и кога трябва да приемате, намалите или спрете терапията си с екзогенен фактор IX (вижте точка 2).

Ако имате някакви въпроси свързани с употребата на Hemgenix, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции са наблюдавани при клинични проучвания с Hemgenix.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 пациенти)

- Главоболие
- Повишени нива на чернодробните ензими в кръвта (повишена аланин аминотрансфераза)
- Повишени нива на чернодробните ензими в кръвта (повишена аспартат аминотрансфераза)
- Грипоподобно заболяване
- Повишени нива на С-реактивен протеин, маркер на възпалението
- Реакция, свързана с инфузията (алергични реакции (свръхчувствителност), реакция на мястото на инфузия, замайване, сърбеж в очите (пруритус), зачервяване на кожата, болка в горната част на корема (абдоминална болка), сърбящ обрив (уртикария), дискомфорт в гърдите и треска)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Световъртеж
- Гадене
- Умора (отпадналост)
- Общо неразположение
- Повишени нива в кръвта на билирубин, жълто вещество, което се получава при разпадането на червените кръвни клетки
- Повишени нива в кръвта на креатин фосфокиназа, ензим (протеин), намиращ се главно в сърцето, мозъка и скелетните мускули

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Hemgenix

Следната информация е предназначена само за лекари.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Това лекарство не трябва да се използва след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона, съответно след „Годен до:“.

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C). Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се пази от светлина.

Разредете преди употреба.

След разреждане с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор Hemgenix може да се съхранява при 15 °C - 25 °C в инфузионния сак, защитен от светлина, до 24 часа след приготвяне на дозата.

Не използвайте това лекарство, ако забележите частици, помътняване или промяна в цвета.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Hemgenix

- Активното вещество е етранакоген дезапарвовек. Всеки ml етранакоген дезапарвовек съдържа 1×10^{13} геномни копия (gc)/ml.

- Други съставки (помощни вещества) са: захароза, полисорбат 20, калиев хлорид, калиев дихидроген фосфат, натриев хлорид, натриев хидроген фосфат, хлороводородна киселина (за корекция на рН), вода за инжекции (вижте също точка 2 „Hemgenix съдържа натри и калий“).

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми (ГМО).

Как изглежда Hemgenix и какво съдържа опаковката

Hemgenix е концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат).

Hemgenix е бистър, безцветен разтвор.

Hemgenix се доставя във флакон, съдържащ 10 ml етранакоген дезапарвовек.

Общият брой на флаконите в една опаковка съответства на необходимата доза за отделния пациент в зависимост от телесното му тегло и е посочен на опаковката.

Притежател на разрешението за употреба и Производител

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Česká republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: +420 702 137 233

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Danmark

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Nederland

CSL Behring BV
Tel: +31 85 111 96 00

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84810

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +37 26015540

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 1040

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Polska

CSL Behring Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 213 22 65

España

CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

France

CSL Behring SA
Tél: +33 1 53 58 54 00

Hrvatska

Marti Farm d.o.o.
Tel: +385 1 5588297

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

CSL Behring S.p.A.
Tel: +39 02 34964 200

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

Prisum Healthcare S.R.L.
Tel: +40 21 322 01 71

Slovenija

EMMES BIOPHARMA GLOBAL s.r.o -
podružnica v Sloveniji
Tel: +386 41 42 0002

Slovenská republika

CSL Behring Slovakia s.r.o.
Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland

CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е достъпна на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Важно: Моля, запознайте се с Кратката характеристика на продукта (КХП) преди употреба.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди работа с лекарствения продукт или неговото прилагане

Това лекарство съдържа генетично модифицирани организми (ГМО).

По време на подготовката и приложението трябва да се носят лични предпазни средства включително ръкавици, предпазни очила, предпазни дрехи и маски при работа с разтвор етранакоген дезапарвовек.

Приготвяне на етранакоген дезапарвовек преди приложение

1. Използвайте асептични техники по време на приготвянето и прилагането на етранакоген дезапарвовек.
2. Използвайте флакона(ите) с етранакоген дезапарвовек само веднъж (флакон(и) за еднократна употреба).
3. Проверете необходимата доза етранакоген дезапарвовек въз основа на телесното тегло на пациента. Общият брой флакони във всяка крайна опаковка съответства на необходимата доза за всеки отделен пациент въз основа на телесното тегло.
4. Етранакоген дезапарвовек трябва да се разреди с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор преди приложение.
 - Изтеглете обема на изчислената доза Hemgenix (в ml) от 500 ml инфузионен(ни) сак(ове) с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Обемът, който трябва да се изтегли, ще варира в зависимост от телесното тегло на пациента.
 - o При пациенти <120 kg телесно тегло, изтеглете обема натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, съответстващ на общата доза Hemgenix (в ml) от един 500 ml инфузионен сак.
 - o При пациенти с телесно тегло ≥ 120 kg, изтеглете обема натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, съответстващ на общата доза Hemgenix (в ml) от два 500 ml инфузионни сака, като изтеглите половината от обема от всеки от двата сака
 - След това добавете необходимата доза Hemgenix към инфузионния(ните) сак(ове), за да доведете общия обем във всеки инфузионен сак обратно до 500 ml.
5. Добавете дозата Hemgenix директно към натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Не добавяйте дозата Hemgenix във въздуха в инфузионния сак по време на разреждането.
6. Внимателно обърнете инфузионния(ните) сак(ове) поне 3 пъти, за да смесите разтвора и да осигурите равномерно разпределение на разределения продукт.
7. За да избегнете образуването на пяна:
 - Не разклащайте флакона(ите) с етранакоген дезапарвовек и приготвения(те) инфузионен(ните) сак(ове).
 - Не използвайте филтърни игли по време на приготвянето на етранакоген дезапарвовек.
8. За да се намали рискът от разливане и/или образуване на аерозол, инфузионният(ните) сак(ове) трябва да се доставят(т) и свързан(и) с инфузионна система, предварително напълнена със стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
9. Инфузионната система, предварително напълнена със стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, трябва да се свърже към основната интравенозна инфузионна линия, също заредена със стерилен натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор преди употреба.
10. Използвайте само натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, тъй като стабилността на етранакоген дезапарвовек не е определена с други разтвори и разреждатели.
11. Не вливайте разределения разтвор етранакоген дезапарвовек в една и съща интравенозна линия с други продукти.
12. Не използвайте централна линия или порт.

Приложение

13. Разреденият етранакоген дезапаровек трябва да се провери визуално преди приложение. Разреденият етранакоген дезапаровек трябва да бъде бистър, безцветен разтвор. Ако в инфузионния сак се виждат частици, помътняване или промяна в цвета, не използвайте етранакоген дезапаровек.
14. Използвайте продукта след разреждане възможно най-скоро. Не трябва да превишавате времето за съхранение на разредения продукт извън посоченото в точка 6.3 на КХП.
15. Използвайте вграден 0,2 µm филтър, направен от полиетерсулфон (PES).
16. Разреденият разтвор етранакоген дезапаровек трябва да се приложи в периферна вена чрез отделна инфузионна линия през периферен венозен катетър.
17. Разтворът на етранакоген дезапаровек трябва да се влива внимателно, следвайки скоростта на инфузия, дадена в точка 4.2 на КХП. Приложението трябва да приключи в рамките на ≤24 часа след приготвяне на дозата (вижте КХП, точка 4.2).
18. След като цялото съдържание на инфузионния(ните) сак(ове) бъде влято, инфузионната линия трябва да се промие със същата скорост на инфузия с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, за да се гарантира доставянето на целия обем етранакоген дезапаровек.

Мерки, които трябва да се предприемат в случай на случайно излагане

В случай на случайно излагане трябва да се следват местните указания за фармацевтични отпадъци.

- o В случай на случайно излагане на очите, незабавно изплакнете очите с вода в продължение на поне 15 минути. Не използвайте алкохолен разтвор.
- o В случай на случайно убождане с игла, стимулирайте кръвенето от раната и измийте добре мястото на инжектиране със сапун и вода.
- o В случай на случайна експозиция на кожата, засегнатата област трябва да се почисти старателно със сапун и вода в продължение на поне 15 минути. Не използвайте алкохолен разтвор.
- o В случай на случайно вдишване, изведете човека на чист въздух.
- o В случай на случайна експозиция през устата, изплакнете устата обилно с вода.
- o Във всеки случай след това потърсете медицинска помощ.

Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с етранакоген дезапаровек, трябва да бъдат дезинфекцирани с подходящ дезинфектант с вироцидно действие (напр. дезинфектант, освобождаващ хлор като хипохлорит, съдържащ 0,1% хлор (1000 ppm)) след употреба.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и материалът за еднократна употреба, които може да са влезли в контакт с Hemgenix (твърди и течни отпадъци), трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за фармацевтични отпадъци. Рискът от неблагоприятно въздействие върху човешкото здраве при случайно излагане на Hemgenix и рисковете за околната среда обаче се считат за незначителни.

Болногледачите трябва да бъдат съветвани за правилното боравене с отпадъчни материали, получени от замърсени медицински консумативи по време на употребата на Hemgenix.

Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с етранакоген дезапаровек, трябва да бъдат дезинфекцирани с подходящ дезинфектант с вироцидно действие (напр. дезинфектант, освобождаващ хлор като хипохлорит, съдържащ 0,1% хлор (1000 ppm)) след употреба и след това ако е възможно в автоклав.