PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Hemgenix 1×10^{13} kopií genomu/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Etranakogen dezaparvovek je léčivý přípravek genové terapie, který exprimuje lidský koagulační faktor IX. Je to nereplikující se, rekombinantní vektor založený na adeno-asociovaném viru sérotypu 5 (AAV5) obsahující kodonově optimalizovanou cDNA genu pro lidský koagulační faktor IX varianty R338L (FIX-Padua) pod kontrolou specifického jaterního promotoru (LP1).

Etranakogen dezaparvovek je vyráběn v hmyzích buňkách pomocí rekombinantní technologie DNA.

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jeden ml etranakogenu dezaparvoveku obsahuje 1×10^{13} kopií genomu (gc).

Jedna injekční lahvička obsahuje 10 ml extrahovatelného objemu koncentrátu pro injekční roztok obsahující celkově 1×10^{14} kopií genomu.

Celkový počet injekčních lahviček v jednom balení odpovídá požadované dávce pro jednoho pacienta, v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta (viz body 4.2 a 6.5).

<u>Pomocné látky se známým účinkem</u>

Tento léčivý přípravek obsahuje 35,2 mg sodíku v jedné injekční lahvičce (3,52 mg/ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Hemgenix je indikován k léčbě těžké až středně těžké hemofilie B (kongenitální deficit faktoru IX) u dospělých pacientů bez inhibitorů faktoru IX v anamnéze.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou hemofilie B a/nebo poruch krvácení. Tento léčivý přípravek má být podáván ve zdravotnickém zařízení, kde je k dispozici personál a vybavení k okamžitému zásahu v případě reakcí spojených s infuzí (viz body 4.4 a 4.8).

Přípravek Hemgenix smí být podáván pouze pacientům, u kterých byla prokázána absence inhibitorů faktoru IX. V případě pozitivního výsledku testu na inhibitory lidského faktoru IX se má provést opakovaný test přibližně do 2 týdnů. Pokud jsou výsledky počátečního i opakovaného testu pozitivní, pacient nemá dostat přípravek Hemgenix.

Kromě výše uvedeného se má před podáním přípravku Hemgenix provést výchozí vyšetření stavu jater a posouzení již existujícího titru neutralizačních anti-AAV5 protilátek; viz bod 4.4.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Hemgenix je jednorázová dávka 2×10^{13} gc/kg tělesné hmotnosti což odpovídá 2 ml/kg tělesné hmotnosti, podána jako intravenózní infuze naředěná injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (viz bod 4.2 níže a bod 6.6).

Přípravek Hemgenix se může podat pouze jednou.

Přerušení profylaxe exogenním lidským faktorem IX
K nástupu účinku léčby etranakogenu dezaparvoveku dochází v průběhu několika týdnů po podání dávky (viz bod 5.1). Z tohoto důvodu může být potřebná podpůrná hemostatická léčba exogenním lidským faktorem IX v průběhu prvních týdnů po infuzi etranakogenu dezaparvoveku, aby bylo zajištěno dostatečné pokrytí faktorem IX v prvních dnech po zahájení léčby. Doporučuje se monitorování aktivity faktoru IX (např. jednou týdně po dobu 3 měsíců) po podání dávky, aby se sledovala odpověď pacienta na etranakogen dezaparvovek.

Při použití jednostupňového testu srážlivosti *in vitro* založeném na aktivovaném parciálním tromboplastinovém čase (aPTT) pro stanovení aktivity faktoru IX z krevních vzorků pacientů mohou být výsledky aktivity faktoru IX ovlivněny typem činidla aPTT i referenčním standardem použitým při testu. To je důležité vzít do úvahy zejména při změně laboratoře a/nebo reakčních činidel použitých v testu (viz bod 4.4). K monitorování aktivity faktoru IX se proto po celou dobu doporučuje použít stejný test a činidla.

V případě, že není dosaženo zvýšených hladin plazmatické aktivity faktoru IX, dochází k jejich poklesu, nebo krvácení není pod kontrolou nebo se opakuje, doporučuje se provést test na inhibitory faktoru IX po podání dávky spolu s testem na určení aktivity faktoru IX.

Zvláštní populace

Starší pacienti
U starších pacientů nejsou doporučeny žádné úpravy dávkování. U pacientů ve věku 65 let a starších jsou k dispozici omezené údaje (viz bod 5.1).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s jakýmkoli stupněm renálního poškození nejsou doporučeny žádné úpravy dávkování.

Bezpečnost a účinnost etranacogene dezaparvovec nebyly zkoumány u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a v terminálním stadiu onemocnění ledvin (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater
U pacientů s poruchou jater nejsou doporučeny žádné úpravy dávkování (viz body 4.3 a 5.2).

Bezpečnost a účinnost etranakogenu dezaparvoveku nebyly zkoumány u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Etranacogene dezaparvovec je kontraindikován u pacientů s akutní nebo nekontrolovanou chronickou jaterní infekcí, nebo u pacientů se známou pokročilou jaterní fibrózou nebo cirhózou (viz bod 4.3). Tento léčivý přípravek se nedoporučuje používat u pacientů s jinými závažnými poruchami jater (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti s infekcí HIV
U HIV pozitivních pacientů nejsou doporučeny žádné úpravy dávkování. U pacientů s kontrolovanou infekcí HIV jsou k dispozici pouze omezené údaje.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost etranakogenu dezaparvoveku nebyly zkoumány u dětí ve věku 0 až 18 let. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání
Přípravek Hemgenix se má podávat jako jednorázová intravenózní infuze po naředění potřebné dávky injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Etranakogen dezaparvovek se nesmí podávat jako intravenózní injekce nebo bolus.

Pokyny k naředění přípravku před podáním viz bod 6.6.

Rychlost infuze
Naředěný roztok se má podat infuzí při konstantní rychlosti 500 ml/hodinu (8 ml/min).
- V případě reakce na infuzi během podání se má rychlost infuze zpomalit nebo zastavit, aby byla zajištěna snášenlivost pacienta. Pokud byla infuze zastavena, může se podání infuze znovu zahájit při pomalejší rychlosti, jakmile odezní reakce na infuzi (viz bod 4.4).
- Pokud je potřeba snížit rychlost infuze nebo infuzi zastavit a znovu zahájit, roztok etranakogenu dezaparvoveku se má podávat v rámci doby použitelnosti naředěného etranakogenu dezaparvoveku, tj. do 24 hodin po přípravě dávky (viz bod 6.3).

Podrobné pokyny k přípravě, zacházení, postupu při náhodné expozici a likvidaci přípravku Hemgenix viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- Aktivní infekce, ať už akutní nebo nekontrolované chronické.

- Pacienti se známou pokročilou fibrózou jater nebo cirhózou (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Zahájení léčby přípravkem Hemgenix

Pacienti s již existujícími protilátkami proti vektoru kapsidu AAV5
Před léčbou přípravkem Hemgenix se má u pacientů vyhodnotit titr již existujících neutralizačních protilátek proti AAV5.

Již existující neutralizační protilátky proti AAV5 s titrem nad 1:898, na základě testu na neutralizační protilátky proti AAV5 s rozšířeným rozsahem měření (ekvivalentní titru 1:678 na základě předchozího

testu z klinické studie), mohou bránit expresi transgenu na požadované terapeutické hodnoty, a tak snížit účinnost léčby přípravkem Hemgenix (viz bod 5.1).

K dispozici jsou omezené údaje u pacientů s neutralizačními protilátkami proti AAV5 s titrem nad 1:898 (ekvivalentní titru 1:678 na základě testu z klinické studie). V klinických studiích s etranakogenem dezaparvovekem, u 1 pacienta s již existujícími neutralizačními protilátkami proti AAV5 s titrem 1:3212 (zjištěno pomocí testu z klinické studie, odpovídající titru 1:4417 na základě testu na neutralizační protilátky proti AAV5 s rozšířeným rozsahem měření) nebyla pozorována žádná exprese faktoru IX a bylo nutné znovu zahájit profylaxi exogenním faktorem IX (viz bod 5.1).

V klinických studiích s etranakogenem dezaparvovekem, pro podskupinu pacientů s detekovatelnými již existujícími neutralizačními protilátkami proti AAV5 s titrem do 1:678 (zjištěno pomocí testu z klinické studie, odpovídající titru 1:898 na základě testu na neutralizační protilátky proti AAV5 s rozšířeným rozsahem měření), byly průměrné hladiny aktivity faktoru IX ve stejném rozmezí, ale numericky nižší ve srovnání s podskupinou pacientů bez detekovatelných již existujících neutralizačních protilátek proti AAV5. Nicméně obě skupiny pacientů, s detekovatelnými neutralizačními protilátkami proti AAV5 i bez nich, prokázaly zlepšenou hemostatickou profylaxi po podání etranakogenu dezaparvoveku ve srovnání se standardní péčí faktorem IX (viz bod 5.1).

Výchozí jaterní funkce
Před léčbou přípravkem Hemgenix je třeba u pacienta vyhodnotit hladinu jaterních aminotransferáz a provést ultrazvuk a elastografii jater. To zahrnuje:

- Vyšetření enzymů (alaninaminotransferáza (ALT), aspartátaminotransferáza (AST), alkalická fosfatáza (ALP) a celkový bilirubin). Výsledky vyšetření ALT mají být získány do 3 měsíců před léčbou a vyšetření ALT se má zopakovat alespoň jednou před podáním přípravku Hemgenix, aby se stanovila výchozí hladina ALT u pacienta.
- Ultrazvukové a elastografické vyšetření jater získané do 6 měsíců před podáním přípravku Hemgenix.

V případě radiologických jaterních abnormalit a/nebo trvalého zvýšení jaterních enzymů se doporučuje zvážit konzultaci s hepatologem za účelem posouzení vhodnosti podání přípravku Hemgenix (viz informace o jaterních funkcích a monitorování hladiny faktoru IX níže).

Reakce spojené s infuzí – během nebo krátce po podání infuze přípravku Hemgenix

Mohou se vyskytovat reakce na infuzi, včetně hypersenzitivních reakcí a anafylaxe (viz bod 4.8). Pacienti mají být pečlivě sledováni ohledně reakcí na infuzi po celou dobu infuze a alespoň po dobu 3 hodin po ukončení infuze.
Doporučená rychlost infuze uvedená v bodě 4.2 se musí přesně dodržovat, aby byla zajištěna snášenlivost pacienta.
Při podezření na reakci na infuzi je nutné zpomalení nebo zastavení infuze (viz bod 4.2). Na základě klinického úsudku lze pro zvládnutí reakce na infuzi zvážit léčbu např. kortikosteroidy nebo antihistaminiky.

Sledování po léčbě přípravkem Hemgenix

Hepatotoxicita

Intravenózní podání vektoru AAV, který cílí na játra může potenciálně způsobit zvýšení jaterních aminotransferáz (bez jiné klinické příčiny). Předpokládá se, že ke zvýšení jaterních aminotransferáz dochází v důsledku imunitně zprostředkovaného poškození transdukovaných hepatocytů a může snížit terapeutickou účinnost genové terapie.

V klinických studiích s etranakogenem dezaparvovekem bylo pozorováno přechodné asymptomatické a převážně mírné zvýšení jaterních aminotransferáz, nejčastěji v prvních 3 měsících po podání etranakogenu dezaparvoveku. Toto zvýšení aminotransferáz odeznělo buď spontánně, nebo po léčbě kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Aby se zmírnilo riziko potenciální hepatotoxicity, má se před léčbou u pacienta provést vyhodnocení jaterních aminotransferáz, ultrazvuk a elastografie jater (viz bod 4.2). Po podání přípravku Hemgenix mají být aminotransferázy pečlivě sledovány, např. jednou týdně po dobu minimálně 3 měsíců. V případě zvýšení ALT nad horní hranici normálu nebo dvojnásobku výchozích hladin u pacienta se má zvážit léčba kortikosteroidy s postupným snižováním dávky spolu s vyšetřením aktivity lidského faktoru IX (viz bod 4.4 „Funkce jater a monitorování faktoru IX"). U všech pacientů, u kterých došlo ke zvýšení hladiny jaterních enzymů, se doporučuje pravidelné monitorování aminotransferáz, dokud se jaterní enzymy nevrátí na výchozí hodnoty.

Bezpečnost etranakogenu dezaparvoveku u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, včetně cirhózy, těžké jaterní fibrózy (např. připomínající nebo rovnající se METAVIR [Meta-analýza histologických dat u virové hepatitidy] stupně 3 nebo elastografii jater (FibroScan) skóre ≥9 kPa), nebo nekontrolované hepatitidy B a C, nebyla stanovena.

Testy na faktor IX

Výsledky testů aktivity faktoru IX jsou nižší, pokud jsou měřeny pomocí chromogenního substrátového testu (CSA) ve srovnání s jednostupňovým testem srážlivosti (OSA). V klinických studiích se aktivita faktoru IX po podání dávky měřená pomocí CSA vrátila k nižším hodnotám s průměrným poměrem aktivity faktoru IX CSA k OSA v rozmezí od 0,408 do 0,547 (viz bod 5.1).

Funkce jater a monitorování faktoru IX

V prvních 3 měsících po podání přípravku Hemgenix je účelem monitorování jater a faktoru IX detekovat zvýšení ALT, které může být doprovázeno sníženou aktivitou faktoru IX a může naznačovat nutnost zahájení léčby kortikosteroidy (viz body 4.2 a 4.8). Po prvních 3 měsících od podání je příslušné sledování jater a faktoru IX určeno k rutinnímu hodnocení stavu jater a rizika krvácení.

V průběhu 3 měsíců před podáním přípravku Hemgenix se má provést výchozí vyhodnocení stavu jater (včetně jaterních testů a aktuálního posouzení fibrózy pomocí zobrazovacích metod, jako je ultrazvuková elastografie, nebo laboratorních vyšetření, v posledních 6 měsících). Má se zvážit provedení alespoň dvou měření ALT před podáním nebo se má použít průměr předchozích měření ALT (například v předchozích 4 měsících) ke stanovení výchozí hodnoty ALT u pacienta. Doporučuje se hodnotit jaterní funkce multidisciplinárním přístupem se zapojením hepatologa, aby bylo monitorování co nejlépe přizpůsobeno individuálnímu stavu pacienta.

Doporučuje se (pokud je to možné) použít stejnou laboratoř pro výchozí jaterní testy a pro sledování v průběhu času, zejména během časového rámce pro rozhodování o léčbě kortikosteroidy, aby se minimalizoval dopad mezilaboratorní variability.

Po podání se mají monitorovat hladiny aktivity ALT a faktoru IX u pacienta podle tabulky 1.
K usnadnění interpretace výsledků ALT, se má monitorování ALT doplnit monitorováním AST a kreatinfosfokinázy (CPK), aby bylo možné vyloučit alternativní příčiny pro zvýšení ALT (včetně potenciálně hepatotoxických léčivých přípravků nebo látek, konzumace alkoholu nebo namáhavého cvičení). Na základě zvýšení ALT může být u pacienta indikována léčba kortikosteroidy (viz Kortikosteroidový režim). Během podávání snižujících se dávek kortikosteroidů, se doporučuje monitorování jednou týdně, a podle klinické indikace.

Ošetřující lékaři mají zajistit dostupnost pacienta pro časté monitorování jaterních laboratorních parametrů a aktivity faktoru IX po podání.

Tabulka 1. Monitorování funkce jater a aktivity faktoru IX

	Měření	Časový rámec	Frekvence monitorování[a]
Před podáním	Test jaterních funkcí Aktuální posouzení fibrózy	Do 3 měsíců před podáním infuze Do 6 měsíců před podáním infuze	Výchozí měření
Po podání	ALT[b] a aktivita faktoru IX	První 3 měsíce	Jednou týdně
		4. až 12. měsíc (první rok)	Každé 3 měsíce
		druhý rok	• Každých 6 měsíců u pacientů s hladinami aktivity faktoru IX > 5 IU/dl (viz testy na faktor IX) • Má se zvážit častější monitorování u pacientů s hladinami aktivity faktoru IX ≤ 5 IU/dl a má se zvážit stálost hladin faktoru IX a známky krvácení.
		po dvou letech	• Každých 12 měsíců u pacientů s hladinami aktivity faktoru IX > 5 IU/dl (viz testy na faktor IX) • Má se zvážit častější monitorování u pacientů s hladinami aktivity faktoru IX ≤ 5 IU/dl a má se zvážit stálost hladin faktoru IX a známky krvácení.

[a] Doporučuje se monitorování jednou týdně nebo podle klinické indikace, během podávání snižující se dávky kortikosteroidů. Úprava frekvence monitorování může být indikována v závislosti na individuální situaci.
[b] Monitorování ALT se má doplnit monitorováním AST a CPK, aby bylo možné vyloučit alternativní příčiny pro zvýšení ALT (včetně potenciálně hepatotoxických léčivých přípravků nebo látek, konzumace alkoholu nebo namáhavého cvičení).

V případě, že se u pacienta znovu zahájí profylaktické použití koncentrátů faktoru IX/hemostatických léčiv pro kontrolu hemostázy se má zvážit monitorování a řízení léčby v souladu s pokyny pro tato léčiva. Pravidelná roční prohlídka má zahrnovat testy jaterních funkcí.

Kortikosteroidový režim

Po podání etranakogenu dezaparvoveku dochází k imunitní odpovědi na kapsidový protein AAV5. To může v některých případech způsobit zvýšení jaterních aminotransferáz (bez jiné klinické příčiny) (viz výše a bod 4.8). V případě zvýšení ALT nad horní hranici normálu nebo dvojnásobku výchozích hladin u pacienta v průběhu prvních 3 měsících po podání dávky se má zvážit léčba kortikosteroidy ke ztlumení imunitní odpovědi, např. počáteční dávkou 60 mg/den prednisolonu nebo prednisonu perorálně (viz tabulka 2).

Dále se doporučuje posoudit možné alternativní příčiny zvýšení ALT včetně podání potenciálně hepatotoxických léčivých přípravků nebo látek, konzumace alkoholu nebo namáhavého cvičení. Má se zvážit opětovné testování hladin ALT v průběhu 24 až 48 hodin a, je-li to klinicky indikováno, provedení dalších testů k vyloučení alternativní etiologie.

Tabulka 2. Doporučená léčba prednisolonem v reakci na zvýšené hladiny ALT

Časová osa	**Perorální dávka prednisolonu (mg/den)***
1. týden	60
2. týden	40
3. týden	30
4. týden	30
Udržovací dávka dokud se hladina ALT nevrátí na výchozí hodnotu	20
Snižující se dávka po dosažení výchozí hladiny	Snížení denní dávky o 5 mg/týden

* Může se použít léčivý přípravek ekvivalentní prednisolonu. Kombinovaný imunosupresivní režim nebo použití jiné imunosupresivní léčby lze také zvážit v případě selhání nebo kontraindikace léčby prednisolonem (viz bod 4.5). Dále se doporučuje nastavit multidisciplinární konzultaci s hepatologem, aby se alternativní léčba ke kortikosteroidům a sledování co nejlépe přizpůsobilo individuálnímu stavu pacienta.

Riziko tromboembolických příhod

Pacienti s hemofilií B mají ve srovnání s běžnou populací snížené riziko tromboembolických příhod (např. plicní tromboembolie nebo hluboké žilní trombózy) v důsledku vrozeného deficitu koagulační kaskády. Zmírnění příznaků hemofilie B obnovením aktivity faktoru IX může vystavit pacienty potenciálnímu riziku tromboembolie, jak je pozorováno u běžné populace bez hemofilie.

U pacientů s hemofilií B s již existujícími rizikovými faktory pro tromboembolické příhody, jako je kardiovaskulární nebo kardiometabolické onemocnění v anamnéze, arterioskleróza, hypertenze, diabetes, pokročilý věk, může být potenciální riziko trombogenity vyšší.

V klinických studiích s etranakogenem dezaparvovekem nebyly hlášeny tromboembolické příhody související s léčbou (viz bod 5.1). Navíc nebyly pozorovány žádné hladiny suprafyziologické aktivity faktoru IX.

Antikoncepční opatření ve vztahu k vylučování DNA do spermatu

Pacienti mužského pohlaví mají být informováni o potřebě antikoncepčních opatření pro ně nebo jejich partnerky ve fertilním věku (viz bod 4.6).

Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčeni přípravkem Hemgenix nesmí darovat krev, orgány, tkáně nebo buňky pro transplantaci. Tato informace je uvedena na kartě pacienta, kterou má pacient dostat po léčbě.

Imunokompromitovaní pacienti

Do klinických studií s etranakogenem dezaparvovekem nebyli zařazeni žádní imunokompromitovaní pacienti, včetně pacientů podstupujících imunosupresivní léčbu v průběhu 30 dnů před infuzí etranakogenu dezaparvoveku. Bezpečnost a účinnost tohoto léčivého přípravku u těchto pacientů nebyly stanoveny. Použití u imunokompromitovaných pacientů je založeno na úsudku zdravotnického personálu s přihlédnutím na celkový stav pacienta a možnosti použití kortikosteroidů po léčbě etranakogenem dezaparvovekem.

HIV pozitivní pacienti

U pacientů s kontrolovanou infekcí HIV, kteří jsou léčeni etranakogenem dezaparvovekem jsou k dispozici omezené klinické údaje (viz body 4.2 a 5.1).

Bezpečnost a účinnost u pacientů s infekcí HIV, která není kontrolována antivirovou terapií, prokázána počtem CD4+ ≤200/µl, nebyly stanoveny v klinických studiích s etranakogenem dezaparvovekem (viz bod 4.3).

Pacienti s aktivními nebo nekontrolovanými chronickými infekcemi

Nejsou žádné klinické zkušenosti s podáváním etranakogenu dezaparvoveku u pacientů s akutními infekcemi (jako jsou akutní respirační infekce nebo akutní hepatitida) nebo nekontrolovanými chronickými infekcemi (jako je aktivní chronická hepatitida B). Je možné, že takové akutní nebo nekontrolované infekce mohou ovlivnit odpověď na přípravek Hemgenix a snížit jeho účinnost a/nebo způsobit nežádoucí účinky. U pacientů s takovými infekcemi je léčba přípravkem Hemgenix kontraindikována (viz bod 4.3).
Pokud se objeví známky nebo příznaky akutních nebo nekontrolovaných chronických aktivních infekcí, musí být léčba přípravkem Hemgenix odložena, dokud infekce nevymizí nebo nebude pod kontrolou.

Pacienti s inhibitory faktoru IX, sledování rozvoje inhibitorů faktoru IX

Nejsou žádné klinické zkušenosti s podáváním etranakogenu dezaparvoveku u pacientů, kteří mají nebo měli inhibitory faktoru IX. Není známo, zda nebo do jaké míry mohou tyto již existující inhibitory faktoru IX ovlivnit bezpečnost nebo účinnost přípravku Hemgenix. U pacientů s inhibitory faktoru IX v anamnéze není léčba přípravkem Hemgenix indikována (viz bod 4.1).

V klinických studiích s etranakogenem dezaparvovekem neměli pacienti na začátku léčby žádné detekovatelné inhibitory faktoru IX a tvorba inhibitorů nebyla po léčbě etranakogenem dezaparvovekem pozorována (viz bod 5.1).

Pacienti mají být sledováni pomocí vhodných laboratorních testů na rozvoj inhibitorů faktoru IX po podání přípravku Hemgenix.

Použití koncentrátů faktoru IX nebo hemostatických léčiv po léčbě etranakogenem dezaparvovekem

Po podání etranakogenu dezaparvoveku:

- Koncentráty faktoru IX/hemostatická léčiva lze použít v případě invazivních výkonů, operací, traumat nebo krvácení v souladu s aktuálními pokyny pro léčbu hemofilie a na základě aktuální hladiny aktivity faktoru IX u pacienta.
- Pokud jsou hladiny aktivity faktoru IX u pacienta trvale nižší než 5 IU/dl a pacient má opakované epizody spontánního krvácení, lékaři mají zvážit použití koncentrátů faktoru IX k minimalizaci takových epizod, v souladu se současnými pokyny pro léčbu hemofilie. Cílové klouby mají být léčeny v souladu s příslušnými doporučenými postupy léčby.

Opakovaná léčba a dopad na jiné terapie zprostředkované AAV

Dosud není známo, jestli nebo za jakých podmínek lze léčbu přípravkem Hemgenix opakovat a do jaké míry by vyvinuté endogenní zkřížené reagující protilátky mohly interagovat s kapsidami vektoru AAV používanými v jiných genových terapiích, což by potenciálně mohlo ovlivnit jejich účinnost v léčbě (viz dále bod 4.4 výše).

Riziko malignity v důsledku integrace vektorů

Analýza místa integrace vektoru byla provedena na vzorcích jater od jednoho pacienta léčeného přípravkem Hemgenix v klinických studiích. Vzorky byly odebrány jeden rok po podání dávky. Ve všech vzorcích byla pozorována integrace vektoru do lidské genomové DNA.

Klinický význam jednotlivých příhod integrace vektoru není dosud znám, ale předpokládá se, že individuální integrace vektoru do lidského genomu by mohla potenciálně přispět k rozvoji malignit.

V klinických studiích nebyly v souvislosti s léčbou etranakogenem dezaparvovekem identifikovány žádné malignity (viz body 5.1 a 5.3). V případě výskytu zhoubného nádoru má ošetřující zdravotnický pracovník kontaktovat držitele rozhodnutí o registraci, aby získal pokyny k odběru vzorků pacientů pro potenciální vyšetření integrace vektoru a analýzu místa integrace.

Doporučuje se, aby pacienti s již existujícími rizikovými faktory pro hepatocelulární karcinom (jako je jaterní cirhóza, hepatitida B nebo C, nealkoholická steatóza jater) pravidelně podstupovali jaterní ultrazvukové screeningy a byli pravidelně sledováni na zvýšené hladiny alfa-fetoproteinu (AFP) (např. jednou ročně) po dobu nejméně 5 let po podání přípravku Hemgenix (viz také bod 4.3).

Dlouhodobé návazné sledování

Očekává se, že pacienti budou zařazeni do studie návazného sledování, která bude sledovat pacienty s hemofilií po dobu 15 let, aby se potvrdila dlouhodobá bezpečnost a účinnost genové terapie přípravkem Hemgenix.

Obsah sodíku a draslíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 35,2 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 1,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě bez draslíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Před podáním etranakogenu dezaparvoveku mají být zkontrolovány stávající léčivé přípravky pacienta, aby bylo možné určit, zda nemají být upraveny tak, aby se zabránilo očekávaným interakcím popsaným v tomto bodě.

Konkomitantní léčivé přípravky pacienta mají být sledovány po podání etranakogenu dezaparvoveku, zejména v průběhu prvního roku, a má být zhodnocena potřeba změny konkomitantních léčivých přípravků na základě stavu jater a rizika pro pacienta. Když je zahájeno podávání nové léčby, doporučuje se pečlivé sledování aktivity ALT a faktoru IX (např. jednou týdně až každé 2 týdny v průběhu prvního měsíce), aby se posoudily potenciální účinky na obě hladiny.

Nebyly provedeny žádné studie interakcí v prostředí *in vivo*.

Hepatotoxické léčivé přípravky nebo látky

Zkušenosti s použitím tohoto léčivého přípravku u pacientů užívajících hepatotoxické léčivé přípravky nebo užívajících hepatotoxické látky jsou omezené. Bezpečnost a účinnost etranakogenu dezaparvoveku za těchto okolností nebyly stanoveny (viz bod 4.4).

Před podáním etranakogenu dezaparvoveku pacientům užívajícím potenciálně hepatotoxické léčivé přípravky nebo užívajícím jiné hepatotoxické látky (včetně alkoholu, potenciálně hepatotoxických rostlinných přípravků a doplňků stravy) a při rozhodování o přijatelnosti těchto látek po léčbě etranakogenu dezaparvoveku mají lékaři zvážit, zda mohou snížit účinnost etranakogenu dezaparvoveku a zvýšit riziko závažnějších jaterních reakcí, zejména v průběhu prvního roku po podání etranakogenu dezaparvoveku (viz bod 4.4).

Interakce s látkami, které mohou snížit nebo zvýšit plazmatické koncentrace kortikosteroidů

Látky, které mohou snižovat nebo zvyšovat plazmatickou koncentraci kortikosteroidů (např. látky, které indukují nebo inhibují cytochrom P450 3A4), mohou snížit účinnost kortikosteroidního režimu nebo zvýšit jeho nežádoucí účinky (viz bod 4.4).

Očkování

Před podáním infuze etranakogenu dezaparvoveku se ujistěte, že má pacient aktuální očkování. Očkovací schéma u pacienta může být nutné upravit tak, aby vyhovovalo konkomitantní imunomodulační léčbě (viz bod 4.4). Živé vakcíny nemají být pacientům podávány během imunomodulační léčby.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Nebyly provedeny žádné účelové studie fertility/embryofetální studie, které by prokázaly, zda by použití u žen ve fertilním věku a během těhotenství mohlo být škodlivé pro novorozence (teoretické riziko integrace virového vektoru do fetálních buněk prostřednictvím vertikálního přenosu). Nejsou k dispozici žádné údaje k doporučení konkrétní doby trvání antikoncepčních opatření u žen ve fertilním věku. Z tohoto důvodu se podávání přípravku Hemgenix nedoporučuje u žen ve fertilním věku.

Antikoncepce pro muže po podání přípravku

V klinických studiích byla dočasně detekovatelná transgenní DNA ve spermatu po podání etranakogenu dezaparvoveku (viz bod 5.2).

Po dobu 12 měsíců po podání etranakogenu dezaparvoveku musí pacienti v reprodukčním věku a jejich partnerky ve fertilním věku zabránit početí nebo jej odložit použitím bariérové antikoncepce. Muži léčeni přípravkem Hemgenix nesmí darovat sperma, aby se minimalizovalo potenciální riziko přenosu otcovské zárodečné linie (viz bod 4.4).

Těhotenství

Zkušenosti s používáním tohoto léčivého přípravku během těhotenství nejsou k dispozici. Reprodukční studie na zvířatech s přípravkem Hemgenix nebyly provedeny. Není známo, zda tento léčivý přípravek může způsobit poškození plodu při podání těhotné ženě nebo zda může ovlivnit reprodukční schopnosti. Přípravek Hemgenix se nemá používat během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se etranakogen dezaparvovek vylučuje do lidského mléka. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Přípravek Hemgenix se nemá používat v období kojení.

Fertilita

Účinky na samčí fertilitu byly zkoumány u myší ve studiích na zvířatech. Nebyl pozorován žádný nepříznivý vliv na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Infuze etranakogenu dezaparvoveku má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům, jako jsou dočasné závratě, únava a bolest hlavy, které se objevily krátce po podání etranakogenu dezaparvoveku, mají být pacienti poučeni, aby byli při řízení a obsluze strojů opatrní, dokud si nebudou jisti, že tento léčivý přípravek na ně nemá nepříznivý vliv (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích s etranakogenem dezaparvovekem byly bolest hlavy (velmi časté; 31,6 % pacientů), zvýšení hladin ALT (velmi časté; 22,8 % pacientů), zvýšení hladin AST (velmi časté; 17,5 % pacientů) a onemocnění podobné chřipce (velmi časté; 14 % pacientů).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 3 ukazuje přehled nežádoucích účinků z klinických studií s etranakogenem dezaparvovekem u 57 pacientů. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle frekvence výskytu a třídy orgánových systémů MedDRA. Kategorie frekvence nežádoucích účinků jsou odvozeny dle následující konvence: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až <1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až <1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až <1/1 000), velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3. Nežádoucí účinky z klinických studií s etranakogenem dezaparvovekem

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek (Preferovaný termín)	Frekvence
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté
	Závrať	Časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Onemocnění podobné chřipce	Velmi časté
	Únava, malátnost	Časté
Vyšetření	Zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšený C-reaktivní protein	Velmi časté
	Zvýšená kreatinfosfokináza v krvi, zvýšený bilirubin v krvi	Časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce spojené s infuzí (hypersenzitivita, reakce v místě infuze, závrať, svědění oka, zrudnutí, bolest v horní části břicha, kopřivka, hrudní diskomfort, pyrexie)	Velmi časté*

*Frekvence vychází ze sdružených reakcí spojených s infuzí medicínsky podobného přípravku. Jednotlivé reakce na infuzi se vyskytly u 1 až 2 subjektů s běžnou frekvencí (výskyt v rozmezí 1,8 až 3,5 %).

Abnormality laboratorních jaterních testů

Tabulka 4 popisuje abnormality jaterních testů po podání přípravku Hemgenix. Dále je charakterizována zvýšená hladina ALT, protože může doprovázet sníženou aktivitu faktoru IX, a může naznačovat nutnost zahájení léčby kortikosteroidy (viz bod 4.4).

Tabulka 4. Abnormality laboratorních jaterních testů u pacientů po podání 2 × 10^{13} gc/kg tělesné hmotnosti etranakogenu dezaparvoveku v klinických studiích

Zvýšené laboratorní parametry[a]	Počet pacientů (%) N = 57
Zvýšení ALT > ULN[b]	**23 (40,4 %)**
> ULN – 3,0 x ULN[c]	17 (29,8 %)
> 3,0 – 5,0 x ULN[d]	1 (1,8 %)
> 5,0 – 20,0 x ULN[e]	1 (1,8 %)
Zvýšení AST > UNL[b]	**24 (42,1 %)**
> ULN – 3,0 x ULN[c]	19 (33,3 %)
> 3,0 – 5,0 x ULN[d]	4 (7,0 %)
Zvýšení bilirubinu > ULN[b]	**14 (24,6 %)**

> ULN – 1,5 x ULN[c]	12 (21,1 %)

Zkratky: ULN = horní hranice normálu; CTCAE = Společná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky
[a]Uvádějí se nejvyšší stupně CTCAE po podání dávky
[b]Ne všichni pacienti s laboratorní abnormalitou > ULN dosáhli CTCAE stupeň 1 kvůli zvýšeným výchozím hladinám
[c]CTCAE stupeň 1
[d]CTCAE stupeň 2
[e]CTCAE stupeň 3

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce spojené s infuzí
V klinických studiích s etranakogenem dezaparvovekem byly pozorovány reakce spojené s infuzí s mírnou až střední závažností u 7/57 (12,3 %) subjektů. Infuze byla dočasně přerušena u 3 pacientů a obnovena při nižší rychlosti infuze po léčbě antihistaminiky a/nebo kortikosteroidy. U 1 pacienta byla infuze zastavena a nebyla obnovena (viz bod 5.1).

Imunitně zprostředkované zvýšení jaterních aminotransferáz
V klinických studiích se objevily nežádoucí účinky spojené s léčbou, zvýšení hladiny ALT u 13/57 (22,8 %) pacientů. Nástup zvýšené hladiny ALT se pohyboval od 22. do 78. dne po podání dávky. Devět ze 13 pacientů se zvýšenou hladinou ALT dostalo snižující se dávku kortikosteroidů. Průměrná délka léčby kortikosteroidy u těchto pacientů byla 81,4 dne. U devíti ze 13 pacientů se zvýšenou hladinou ALT došlo také ke zvýšení hladin AST. Všechny nežádoucí příhody zvýšených hladin ALT, které se objevily po léčbě, nebyly závažné a odezněly v průběhu 3 až 127 dnů.

Imunogenita
V klinických studiích s etranakogenem dezaparvovekem nebyl pozorován žádný rozvoj inhibitorů faktoru IX.

U všech pacientů léčených etranakogenem dezaparvovekem byla pozorována očekávaná setrvalá humorální imunitní odpověď na infudovaný kapsid AAV5. Hladiny protilátek proti AAV5 vzrostly nad horní limit kvantifikace, jak bylo testováno pomocí testu z klinické studie, do 3. týdne po podání dávky a zůstaly zvýšené nad horním limitem kvantifikace, jak bylo naměřeno ve 24. měsíci po podání dávky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici údaje z klinických studií týkající se předávkování etranakogenem dezaparvovekem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Koagulační faktory, ATC kód: B02BD16

Mechanismus účinku

Etranakogen dezaparvovek je přípravek genové terapie určený k zavedení kopie sekvence DNA kódující lidský faktor IX do hepatocytů k řešení hlavní příčiny onemocnění hemofilie B. Etranakogen dezaparvovek se skládá z kodonově optimalizované kódující sekvence DNA varianty Padua k získaní funkčního lidského faktoru IX (hFIXco-Padua) pod kontrolou specifického jaterního promotoru (LP1), která je enkapsulovaná v nereplikujícím se rekombinantním adeno-asociovaném virovém vektoru sérotypu 5 (AAV5) (viz bod 2.1).

Po jednorázové intravenózní infuzi se etranakogen dezaparvovek přednostně zaměřuje na jaterní buňky, kde se vektorová DNA nachází téměř výhradně v epizomální formě (viz níže bod 5.3). Po transdukci etranakogen dezaparvovek řídí dlouhodobou jaterně specifickou expresi proteinu faktoru IX Padua. V důsledku toho etranakogen dezaparvovek částečně nebo úplně zlepšuje deficit prokoagulační aktivity cirkulujícího faktoru IX u pacientů s hemofilií B.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost etranakogenu dezaparvoveku byly hodnoceny ve 2 prospektivních, otevřených, jednoramenných studiích s jednorázovou dávkou, studii fáze 2b provedené v USA a mezinárodní studii fáze 3 provedené v USA, Velké Británii a EU. Do obou studií byli zařazeni pacienti mužského pohlaví (tělesná hmotnost v rozmezí: 58 až 169 kg) se středně závažnou až závažnou hemofilií B (≤2% aktivity faktoru IX; n=3 ve fázi 2b a n=54 ve fázi 3), kteří dostali jednorázovou dávku etranakogenu dezaparvoveku 2×10^{13} gc/kg tělesné hmotnosti intravenózně a byli sledováni po dobu 5 let.

V pivotní studii fáze 3 celkem 54 pacientů (n=54) mužského pohlaví ve věku 19 až 75 let při zařazení do studie (n=47 ≥ 18 a < 65 let; n=7 ≥ 65 let) se středně závažnou až závažnou hemofilií B dokončilo ≥ 6měsíční úvodní observační fázi (z angl. lead-in period) se standardní péčí rutinní profylaxe faktorem IX, po které pacienti dostali jednorázovou intravenózní dávku etranakogenu dezaparvoveku. Kontrolní návštěvy po léčbě probíhaly pravidelně, přičemž 53/54 pacientů dokončilo alespoň 18měsíční období návazného sledování (z angl. follow-up period). Jeden pacient, 75 let při screeningu, zemřel na kardiogenní šok v 15. měsíci po podání dávky, příhoda byla potvrzena jako nesouvisející s léčbou. Zbývajících 53/54 pacientů pokračuje v období návazného sledování po celkovou dobu 5 let po podání dávky. Z toho 1 pacient dostal částečnou dávku (10 %) etranakogenu dezaparvoveku v důsledku reakce spojené s infuzí v průběhu podávání infuze. Všichni pacienti byli před podáním etranakogenu dezaparvoveku na profylaktické substituční léčbě faktorem IX. Již existující neutralizační protilátky proti AAV5 byly na počátku přítomny u 21/54 (38,9 %) pacientů. Primárním cílem účinnosti ve studii fáze 3 bylo zhodnotit snížení roční míry krvácení (ABR) mezi 7. a 18. měsícem po podání dávky, tj. po dosažení stabilní exprese faktoru IX, která nastává do 6. měsíce po podání dávky, ve srovnání s úvodním observačním obdobím. Pro tento účel byly zváženy všechny krvácivé epizody bez ohledu na posouzení zkoušejícího. Výsledky účinnosti ukázaly lepší výsledky u etranakogenu dezaparvoveku než kontinuální rutinní profylaxe faktorem IX (viz tabulka 5).

Tabulka 5. Krvácivé příhody a roční míra krvácení

Počet	**≥6měsíční úvodní období FAS (n=54)**	**7-18 měsíců po podání dávky FAS (n=54)**	**≥6měsíční úvodní období (n=53)*** **	**7-18 měsíců po podání dávky (n=53)*** **
Počet pacientů s krvácením	40 (74,1 %)	20 (37,0 %)	40 (75,5 %)	19 (35,8 %)
Počet pacientů se žádným krvácením	14 (25,9 %)	34 (63,0 %)	13 (24,5 %)	34 (64,2 %)
Počet jakéhokoli krvácení	136	54	136	49
Počet osoboroků pro krvácivé příhody	33,12	49,78		
Upravená* ABR** (95% CI) pro jakékoli krvácení	4,19 (3,22; 5,45)	1.51 (0,81; 2,82)	3,89 (2,93; 5,16)	1,07 (0,63; 1,82)
Snížení ABR (počátečně až po podání dávky) 2stranný 95% Wald CI 1stranná p-hodnota****	-	64% (36 %, 80 %) 0,0002		72% (57 %, 83 %) p<0,0001
Počet pacientů se závažným krvácením	10 (18,5 %)	7 (13 %)	-	-
Počet pacientů s velmi závažným krvácením	3 (5,6 %)	2 (3,7 %)	-	-

Upravená ABR pro spontánní krvácení 1stranná p-hodnota	1,52	0,44 p=0,0034	-	-
Upravená ABR pro kloubní krvácení 1stranná p-hodnota	2,35	0,51 p<0,0001	-	-
Upravená ABR pro traumatické krvácení 1stranná p-hodnota	2,09	0,62 p<0,0001	-	-

Zkratky: ABR = roční míra krvácení; FAS = analýza celého souboru včetně všech 54 léčených pacientů, kterým byla podána dávka; CI = interval spolehlivosti
*Upravená ABR: Upravená míra ABR a srovnání ABR mezi úvodním obdobím a obdobím po podání dávky byly odhadnuty ze statistického modelování (tj. regresní model s negativně binomickým rozdělením využívající rovnic zobecněného odhadu aplikovaný na opakovaná měření s ohledem na párový design studie s parametrem posunu pro zohlednění rozdílových období sběru dat. Období léčby bylo zahrnuto jako kategorická proměnná.)
**ABR byla měřena od 7. do 18. měsíce po infuzi etranakogenu dezaparvoveku pro zajištění, že toto období představovalo ustálenou expresi faktoru IX z transgenu.
***Údaje o populaci zahrnují všechny pacienty, kterým byla podána dávka, s výjimkou jednoho pacienta s již existujícími neutralizačnými protilátkami proti AAV5 s titrem 1:3212 (zjištěno pomocí testu z klinické studie, odpovídající titru 1:4417 na základě testu na neutralizační protilátky proti AAV5 s rozšířeným rozsahem měření), který nereagoval na léčbu, tj. nevykazoval expresi a aktivitu faktoru IX po podání dávky.
****1stranná p-hodnota ≤0,025 po léčbě/úvodní období <1 se považovala za statisticky významnou.

Po jednorázové dávce etranakogenu dezaparvoveku bylo pozorováno klinicky relevantní zvýšení aktivity faktoru IX měřené jednostupňovým testem (založeným na aPTT) (viz tabulka 6). Aktivita faktoru IX byla také měřena chromogenním testem a výsledky byly nižší ve srovnání s výsledky jednostupňového testu (založeného na aPTT) s poměrem průměrné chromogenní k jednostupňové aktivitě faktoru IX v rozmezí od 0,408 do 0,547 od 6. měsíce do 24. měsíce po podání dávky.

Tabulka 6. Nekontaminovaná[2] aktivita faktoru IX v 6., 12., 18. a 24. měsíci (FAS; jednostupňový test (založený na aPTT))

	Výchozí[1] (n=54)[2]	**6 měsíců po podání dávky (n=51)[2]**	**12 měsíců po podání dávky (n=50)[2]**	**18 měsíců po podání dávky (n=50)[2]**	**24 měsíců po podání dávky[5] (n=50)[2]**
Průměr % (SD)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,40)	36,66 (18,96)
Medián % (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)
Změna od výchozí hodnoty Metoda nejmenších čtverců (LS) průměr (SE)[3] 95% CI 1stranná p-hodnota[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

Zkratky: aPTT = aktivovaný parciální tromboplastinový čas; CI = interval spolehlivosti; FAS = analýza celého souboru včetně všech 54 léčených pacientů, kterým byla podána dávka; LS = metoda nejmenších čtverců; max = maximum; min = minimum; n.a. = nelze aplikovat; SD = směrodatná odchylka; SE = standardní chyba.
[1]Výchozí: výchozí aktivita faktoru IX byla připsána na základě závažnosti hemofilie B v anamnéze, která je dokumentována ve formuláři pro individuální záznamy subjektů hodnocení (CRF). Pokud měl subjekt dokumentovaný závažný deficit faktoru IX (plazmatická hladina faktoru IX <1 %), byla jeho výchozí hladina aktivity faktoru IX připsána jako 1 %. Pokud měl subjekt dokumentovaný středně závažný deficit faktoru IX (plazmatická hladina faktoru IX ≥1 % a ≤2 %), byla jeho výchozí hladina aktivity faktoru IX připsána jako 2 %.
[2]Nekontaminovaná: vzorky krve odebrané během 5 poločasů po použití exogenního faktoru IX byly vyloučeny. Při stanovení kontaminace bylo zohledněno jak datum a čas použití exogenního faktoru IX, tak odběr krve.

U pacientů s nulovými nekontaminovanými hodnotami po léčbě získaných z centrální laboratoře byla pro tuto analýzu pro změnu od výchozího stavu přirazena nula a jejich hodnoty po výchozím stavu byly nastaveny na stejnou hodnotu jako výchozí hodnota. Výchozí hladina faktoru IX byla připsána na základě závažnosti hemofilie B v anamnéze pacienta, která byla dokumentována ve formuláři pro individuální záznamy subjektů hodnocení (CRF). FAS zahrnoval 1 pacienta, který dostal pouze 10 % plánované dávky, 1 pacienta, který zemřel v 15. měsíci po podání dávky v důsledku nesouvisejícího konkomitantního onemocnění, 1 pacienta s již existujícími neutralizačními protilátkami proti AAV5 s titrem 1:3212 (zjištěno pomocí testu z klinické studie, odpovídající titru 1:4417 na základě testu na neutralizační protilátky proti AAV5 s rozšířeným rozsahem měření), který nereagoval na léčbu a 1 pacienta s kontaminací exogenním faktorem IX. Podle toho, populační údaje zahrnovaly 54 až 50 pacientů s nekontaminovaným vzorkem.
[3]Metoda nejmenších čtverců (SE): průměr z opakovaných měření použitím lineárního smíšeného modelu s nastavením kontrolní návštěvy jako kategorická proměnná.
[4]1stranná p-hodnota ≤0,025 po léčbě nad výchozí hodnotou byla považována za statisticky významnou.
[5]Pro 24. měsíc byla data založena na ad-hoc analýze a p-hodnota nebyla upravena na multiplicitu.

Nástup exprese proteinu faktoru IX po podání dávky byl detekovatelný od prvního nekontaminovaného měření ve 3. týdnu. Obecně, kinetický profil proteinu faktoru IX během poléčebného období sledoval trend podobný aktivitě faktoru IX, i když více variabilní.
Analýza délky trvání ukázala podobný trend aktivity faktoru IX po podání etranakogenu dezaparvoveku jako u předchůdce, genové terapie rAAV5-hFIX kódující lidský faktor IX divokého typu v předchozí klinické studii, která prokázala stabilní aktivitu faktoru IX po podání v období od 6 měsíců do 5 let (viz bod 5.3).

Zatímco celkově numericky nižší průměrná aktivita faktoru IX byla pozorována u pacientů s již existujícími neutralizačními protilátkami proti AAV5, nebyla identifikována žádná klinicky významná korelace mezi již existujícím titrem protilátek proti AAV5 a jejich aktivitou faktoru IX 18 měsíců po podání dávky (viz tabulka 7). U 1 pacienta s již existujícími protilátkami proti AAV5 s titrem 1:1312 (zjištěno pomocí testu z klinické studie, odpovídající titru 1:4417 na základě testu na neutralizační protilátky proti AAV5 s rozšířeným rozsahem měření) nebyla pozorována žádná odpověď na léčbu etranakogenem dezaparvovekem se žádnou expresí a aktivitou faktoru IX.

Tabulka 7. Hladina aktivity endogenního faktoru IX u pacientů po podání dávky s již existujícími neutralizačními protilátkami proti AAV5 a bez nich (FAS; jednostupňový test (založený na aPTT))

				Změna od výchozí hodnoty		
	Počet pacientů	**Průměrná aktivita faktoru IX (%) (SD)**	**Medián aktivity faktoru IX (%) (min, max)**	**Metoda nejmenších čtverců (SE)†**	**95% CI**	**1stranná p-hodnota**
S již existujícími neutralizačními protilátkami proti AAV5						
Výchozí	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0; 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
6. měsíc	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2; 90,4)	30,79 (3,827)	23,26; 38,32	<0,0001
12. měsíc	18	35,54 (17,84)	39,95 8,5; 73,6)	31,59 (3,847)	24,02; 39,16	<0,0001
18. měsíc	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3; 57,9)	26,83 (3,854)	19,24; 34,41	<0,0001
24. měsíc	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1; 88,3)	28,35 (3,928)	20,62; 36,08	<0,0001
Bez již existujících neutralizačních protilátek proti AAV5						
Výchozí	33	1,15 (0,36)	1.00 (1,0; 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
6. měsíc	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4; 97,1)	39,46 (3,172)	33,23; 45,69	<0,0001

				Změna od výchozí hodnoty		
	Počet pacientů	**Průměrná aktivita faktoru IX (%) (SD)**	**Medián aktivity faktoru IX (%) (min, max)**	**Metoda nejmenších čtverců (SE)†**	**95% CI**	**1stranná p-hodnota**
12. měsíc	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9; 113,0)	43,07 (3,176)	36,83; 49,31	<0,0001
18. měsíc	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5; 122,9)	38,72 (3,172)	32,49; 44,95	<0,0001
24. měsíc	33	38,55 (19,19)	35,40 (4,7; 99,2)	37,40 (2,933)	31,64; 43,16	<0,0001

Zkratky: FAS = analýza celého souboru včetně všech 54 léčených pacientů, kterým byla podána dávka; aPTT = aktivovaný parciální tromboplastinový čas; CI = interval spolehlivosti; LS = metoda nejmenších čtverců; max = maximum; min = minimum; n.a. = nelze aplikovat; SD = směrodatná odchylka; SE = standardní chyba.
†Metoda nejmenších čtverců (SE): z opakovaných měření podle lineárního smíšeného modelu s nastavením kontrolní návštěvy jako kategorická proměnná.

Studie také prokázala nadřazenost etranakogenu dezaparvoveku v 18. měsíci po podání dávky oproti rutinní profylaxi exogenním faktorem IX v úvodním období (viz tabulka 8). ABR pro krvácivé příhody léčené faktorem IX v průběhu 7. až 18. měsíce se po podání dávky snížila o 77 % (viz tabulka 5).

Tabulka 8. Roční míra krvácení pro krvácivé epizody léčené faktorem IX

	≥6měsíční úvodní období FAS (n=54)	**7-18 měsíců po podání dávky FAS (n=54)**
Počet pacientů s krvácením léčeným faktorem IX	37/54 (68,5 %)	15/54 (27,8 %)
Počet krvácení léčených faktorem IX	118	30
Upravená ABR (95% CI) pro krvácení léčené faktorem IX	3,65 (2,82; 4,74)	0,84 (0,41; 1,73)
Poměr ABR pro krvácení léčené faktorem IX (poléčební a úvodní) 2stranný 95% Wald CI 1stranná p-hodnota	-	0,23 (0,12; 0,46) p<0.0001
Upravená ABR (95% CI) pro spontánní krvácení léčené faktorem IX	1,34 (0,87; 2,06)	0,45 (0,15; 1,39)
Poměr ABR pro spontánní krvácení léčené faktorem IX (poléčební a úvodní) 2stranný 95% Wald CI 1stranná p-hodnota	-	0,34 (0,11; 1,00) p= 0,0254
Upravená ABR (95% CI) pro kloubní krvácení léčené faktorem IX	2,13 (1,58; 2,88)	0,44 (0,19; 1,00)
Poměr ABR pro kloubní krvácení léčené faktorem IX (poléčební a úvodní) 2stranný 95% Wald CI 1stranná p-hodnota	-	0,20 (0,09; 0,45) p<0,0001

Zkratky: ABR = roční míra krvácení; FAS = analýza celého souboru včetně všech 54 léčených pacientů, kterým byla podána dávka; CI = interval spolehlivosti

Průměrná spotřeba substituční terapie faktorem IX se významně snížila o 248 825,0 IU/rok/pacienta (98,42 %; 1stranná p <0,0001) v období mezi 7. a 18. měsícem a o 248 392,6 IU/rok/pacienta (96,52 %; 1stranná p <0,0001) mezi 7. a 24. měsícem po léčbě etranakogenem dezaparvovekem ve srovnání s rutinní standardní péčí faktorem IX během úvodního období.
Od 21. dne až po 7. až 24. měsíc zůstalo 52 z 54 (96,3 %) léčených pacientů bez kontinuální rutinní profylaxe faktorem IX.

Celkově byly podobné výsledky pozorovány 24 měsíců po podání dávky ve studii fáze 3. Je třeba poznamenat, že u žádného z pacientů nebyla v průběhu 2 let po podání dávky prokázána přítomnost neutralizačních inhibitorů faktoru IX odvozených od etranakogenu dezaparvoveku. Podobně nevykazoval žádný ze 3 pacientů zařazených do studie fáze 2b známky přítomnosti neutralizačních inhibitorů po dobu 3 let po podání dávky. U těchto 3 pacientů bylo prokázáno klinicky relevantní zvýšení aktivity faktoru IX a byla přerušena rutinní profylaxe faktorem IX po dobu 3 let od podání dávky.

Pediatrická populace

Evropská léková agentura udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Hemgenix při léčbě hemofilie B v jedné nebo více podskupinách pediatrické populace (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmínečného schválení. To znamená, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.
Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento Souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce, biotransformace a eliminace

Očekává se, že protein faktoru IX odvozený od etranakogenu dezaparvoveku produkovaný v játrech se podrobí podobné distribuci a katabolickým cestám jako endogenní nativní protein faktoru IX u lidí bez deficitu faktoru IX (viz bod 5.1).

Klinická farmakokinetika vylučování

Farmakokinetika vylučování byla charakterizována po podání etranakogenu dezaparvoveku za použití citlivého testu polymerázové řetězové reakce (PCR) k detekci sekvencí vektorové DNA ve vzorcích krve a spermatu. Tento test je citlivý na transgenní DNA, včetně fragmentů degradované DNA. Neindikuje, zda je DNA přítomna ve vektorové kapsidě, v buňkách nebo v tekuté fázi matrice (např. krevní plazma, semenná tekutina), nebo zda je přítomen intaktní vektor.

Ve studii fáze 3 byla pozorována detekovatelná vektorová DNA s maximálními koncentracemi vektorové DNA po podání dávky v krvi (n = 53/54) a spermatu (n = 42/54) při mediánu času (T_{max}) 4 hodiny, resp. 42 dní. Průměrné maximální koncentrace byly $2{,}2 \times 10^{10}$ kopií/ml a $3{,}8 \times 10^{5}$ kopií/ml v krvi, resp. spermatu. Po dosažení maxima v matrici, koncentrace transgenní DNA neustále klesá. Negativní stav vylučování u pacientů byl definován jako 3 po sobě jdoucí vzorky s koncentrací vektorové DNA pod limitem detekce (<LOD). Při použití této definice dosáhlo celkem 56 % (30/53) pacientů stav absence vektorové DNA v krvi a 69 % (37/54) ve spermatu v období do 24. měsíce. Medián doby absence vylučování v krvi byl 52,3 týdnů a ve spermatu 45,8 týdnů po podání dávky. Několik subjektů nevrátilo požadovaný počet vzorků krve a spermatu pro posouzení stavu vylučování podle definice. Vezmeme-li v úvahu výsledky vylučování získané v posledních 2 dostupných po sobě jdoucích vzorků, bylo celkem u 40/54 (74 %) a 47/54 (87 %) pacientů zjištěno, že po 24 měsících po podání dávky dosáhli stav nepřítomnosti vektorové DNA v krvi a spermatu.

Farmakokinetika ve zvláštní skupině pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin
Ve studii fáze 3 měla většina pacientů (n=45) normální funkce ledvin (clearance kreatininu (CLcr) = ≥90 ml/min dle definice pomocí rovnice Cockcroft a Gault), 7 pacientů mělo lehkou poruchu funkce ledvin (CLcr = 60 až 89 ml/min) a 1 pacient měl středně těžkou poruchu funkce ledvin

(CLcr = 30 až 59 ml/min). Mezi těmito pacienty nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly v aktivitě faktoru IX.

Nebyly provedeny žádné studie s etranakogenem dezaparvovekem u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr = 15 až 29 ml/min) nebo s onemocněním ledvin v terminálním stadiu (CLcr < 15 ml/min).

Pacienti s poruchou funkce jater
Ve studii fáze 3 nevykazovali pacienti s různým stupněm jaterní steatózy žádné klinicky významné rozdíly ve hladině aktivity faktoru IX.

Nebyly provedeny žádné studie u pacientů s těžkou poruchou jater a pokročilou fibrózou (viz body 4.2 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Obecná toxicita

Předklinické studie byly zahájeny s přípravkem genové terapie využívajícím rekombinantní adeno-asociovaný virus sérotypu 5 (AAV5) exprimující divoký typ lidského koagulačního faktoru IX (rAAV5-hFIX). Etranakogen dezaparvovek (rAAV5-hFIX-Padua) byl následně vyvinutý z rAAV5-hFIX zavedením 2 nukleotidových změn v transgenu pro lidský faktor IX, čímž se vytvořila přirozeně se vyskytující varianta Padua faktoru IX, která vykazuje výrazně zvýšenou aktivitu (viz bod 5.1).
Hladina, při které nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky (NOAEL) byla pozorována při dávce 9×10^{13} gc/kg tělesné hmotnosti u primátů, což je 5násobek dávky 2×10^{13} gc/kg tělesné hmotnosti etranakogenu dezaparvoveku pro člověka.
Biodistribuce etranakogenu dezaparvoveku a jeho předchůdce, genové terapie faktoru IX divokého typu, byla hodnocena u myší a subhumánních primátů po intravenózním podání. Byla potvrzena preferenční distribuce do jater v závislosti na dávce pro oba vektory a jejich transgenní expresi.

Genotoxicita

Genotoxická a reprodukční toxicita byla hodnocena pomocí rAAV5-hFIX. Analýza místa integrace do hostitelské genomové DNA byla provedena na jaterní tkáni myší a subhumánních primátů, kterým byl injekčně podán rAAV5-hFIX až do dávky $2{,}3 \times 10^{14}$ gc/ml tělesné hmotnosti, což odpovídá 10násobně vyšší dávce, než je klinická dávka pro člověka. Získané sekvence DNA vektoru rAAV5-hFIX reprezentovaly téměř výhradně epizomální formy, které nebyly integrovány do hostitelské DNA (viz bod 4.4 Riziko malignity v důsledku integrace vektoru).

Kancerogenita

Nebyly provedeny žádné cílené studie kancerogenity s etranakogenem dezaparvovekem. Ačkoli neexistují žádné plně adekvátní zvířecí modely, které by se zabývaly tumorigenním a kancerogenním potenciálem etranakogenu dezaparvoveku u člověka, toxikologické údaje nenaznačují obavy o tumorigenitu.

Reprodukční a vývojová toxicita

Nebyly provedeny žádné cílené studie reprodukční a vývojové toxicity, včetně embryofetálního hodnocení a hodnocení fertility, protože většinu populace pacientů léčených přípravkem Hemgenix tvořili muži. U myší bylo hodnoceno riziko zárodečného přenosu po podání $2{,}3 \times 10^{14}$ gc/kg tělesné hmotnosti rAAV5-hFIX, tj. dávka přibližně 10krát vyšší, než je doporučená dávka pro člověka. Podání rAAV5-hFIX vedlo k detekovatelné vektorové DNA v reprodukčních orgánech a spermatu samců. Avšak po páření těchto myší se samicemi v období 6 dní po podání nebyla vektorová DNA rAAV5-hFIX detekována v samičích reprodukčních tkáních ani u potomků, což ukazuje, že nedochází k přenosu otcovské zárodečné linie.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa
Polysorbát 20
Chlorid draselný
Dihydrogenfosforečnan draselný
Chlorid sodný
Hydrogenfosforečnan sodný
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

24 měsíců

Po naředění

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (viz bod 6.6) lze přípravek Hemgenix uchovávat při teplotě 15 °C – 25 °C v infuzním vaku chráněném před světlem. Podání dávky etranakogenu dezaparvoveku pacientovi však má být dokončeno do 24 hodin po přípravě dávky.
Stabilita po naředění byla stanovena pro infuzní vak z kopolymeru polyethylen/polypropylen (PE/PP) bez polyvinylchloridu (PVC) s injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Před použitím nařeďte.
Podmínky uchovávání léčivého přípravku po naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10ml roztok v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (chlorbutylová pryž), uzávěrem (hliník) s odklápěcím víčkem.

Přípravek Hemgenix je dodáván v injekční lahvičce obsahující 10 ml.

Celkový počet injekčních lahviček v jednom balení odpovídá požadavkům na dávkování pro jednoho pacienta v závislosti na tělesné hmotnosti a je uveden na obalu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Opatření, která je potřeba učinit při zacházení s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy (GMO).

Při přípravě a podání etranakogenu dezaparvoveku se mají používat osobní ochranné prostředky, včetně rukavic, ochranných brýlí, ochranného oděvu a masek.

Příprava etranakogenu dezaparvoveku před podáním

1. Etranakogen dezaparvovek připravte a podávejte aseptickým postupem.
2. Použijte lahvičku(y) etranakogenu dezaparvoveku pouze jednou (jednorázová injekční lahvička(y)).
3. Ověřte požadovanou dávku etranakogenu dezaparvoveku na základě tělesné hmotnosti pacienta. Celkový počet injekčních lahviček v jednom balení odpovídá požadavkům pro jednoho pacienta na základě tělesné hmotnosti.
4. Etranakogen dezaparvovek má být před podáním naředěn injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
   - Odeberte objem vypočtené dávky přípravku Hemgenix (v ml) z 500ml infuzního vaku(ů) s injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Objem, který se má odebrat, se bude lišit v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta.
     - U pacientů <120 kg tělesné hmotnosti odeberte objem injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) odpovídající celkové dávce přípravku Hemgenix (v ml) z jednoho infuzního vaku.
     - U pacientů ≥120 kg tělesné hmotnosti odeberte objem injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) odpovídající celkové dávce přípravku Hemgenix (v ml) ze dvou infuzních vaků odebráním poloviny tohoto objemu z každého ze dvou 500ml infuzních vaků.
   - Následně přidejte požadovanou dávku etranakogenu dezaparvoveku do infuzního vaku(ů), aby byl celkový objem v každém infuzním vaku opět 500 ml.
5. Přidejte dávku přípravku Hemgenix přímo do injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Během ředění nepřidávejte dávku přípravku Hemgenix do vzduchové bubliny v infuzním vaku.
6. Opatrně otočte infuzní vak(y) alespoň 3krát, aby se roztok promíchal a zajistila se rovnoměrná distribuce naředěného přípravku.
7. Aby nedošlo k pěnění:
   - Netřeste injekční lahvičkou(lahvičkami) s etranakogenem dezaparvovekem a připraveným infuzním vakem(vaky).
   - Při přípravě etranakogenu dezaparvoveku nepoužívejte filtrační jehly.
8. Ke snížení rizika rozlití a/nebo tvorby aerosolu má být infuzní vak(y) připojen infuzní hadičkou předplněnou sterilním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
9. Infuzní hadička předplněná sterilním injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) má být připojena k hlavní infuzní hadičce, která má být rovněž před použitím naplněna sterilním injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
10. Používejte pouze injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), protože stabilita etranakogenu dezaparvoveku nebyla stanovena s jinými roztoky a ředidly.
11. Nepodávejte naředěný roztok etranakogenu dezaparvoveku stejnou intravenózní infuzní linkou s jinými léčivými přípravky.
12. Nepoužívejte centrální infuzní linku nebo port.

Podávání

13. Naředěný etranakogen dezaparvovek se má před použitím vizuálně zkontrolovat. Naředěný etranakogen dezaparvovek má být čirý, bezbarvý roztok. Pokud jsou v infuzním vaku viditelné částice, zákal nebo změna barvy, etranakogen dezaparvovek nepoužívejte.
14. Po naředění přípravek použijte co nejdříve. Nesmí se překročit doba uchovávání naředěného přípravku nad rámec toho, co je uvedené v bodě 6.3.
15. Použijte integrovaný (in-line) 0,2 µm filtr vyrobený z polyethersulfonu (PES).
16. Naředěný roztok etranakogenu dezaparvoveku se má podat do periferní žíly samostatnou intravenózní infuzní linkou přes periferní žilní katétr.
17. Roztok etranakogenu dezaparvoveku se má podávat infuzí přesně podle rychlosti(í) infuze uvedené v bodě 4.2. Podávání má být dokončeno do ≤24 hodin po přípravě dávky (viz bod 4.2).

18. Po infuzi celého obsahu infuzního vaku(ů) se má infuzní linka stejnou rychlostí infuze propláchnout injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby bylo zajištěno podání veškerého etranakogenu dezaparvoveku.

Opatření, která je nutno učinit v případě náhodné expozice

V případě náhodné expozice je třeba dodržovat místní předpisy pro farmaceutický odpad.

- V případě náhodného zasažení očí okamžitě vyplachujte oči vodou po dobu alespoň 15 minut. Nepoužívejte alkoholový roztok.
- V případě náhodného kontaktu s jehlou, podpořte krvácení z rány a místo vpichu dobře omyjte mýdlem a vodou.
- V případě náhodného kontaktu s pokožkou musí být zasažená oblast důkladně očištěna mýdlem a vodou po dobu alespoň 15 minut. Nepoužívejte alkoholový roztok.
- V případě náhodného vdechnutí přesuňte postiženého na čerstvý vzduch.
- V případě náhodného orálního kontaktu důkladně vypláchněte ústa vodou.
- V každém případě vyhledejte lékařskou pomoc.

Pracovní povrchy a materiály, které byly potenciálně v kontaktu s etranakogenem dezaparvovekem, musí být po použití dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem s virucidní aktivitou (např. dezinfekční prostředek uvolňující chlór, jako je chlornan obsahující 0,1 % dostupného chlóru (1000 ppm)).

Opatření, která je nutno učinit pro likvidaci léčivého přípravku

Nepoužitý léčivý přípravek a jednorázové materiály, které mohly přijít do kontaktu s přípravkem Hemgenix (pevný a tekutý odpad), musí být zlikvidovány v souladu s místními předpisy pro farmaceutický odpad. Zdravotnický personál má být poučen o správném zacházení s odpadem zahrnujícím materiál a pomůcky kontaminované během používání přípravku Hemgenix.

Pracovní povrchy a materiály, které byly potenciálně v kontaktu s etranakogenem dezaparvovekem, musí být po použití dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem s virucidní aktivitou (např. dezinfekční prostředek uvolňující chlór, jako je chlornan obsahující 0,1 % dostupného chlóru (1000 ppm)) a poté, pokud je to možné, použít autokláv.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1715/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. února 2023
Datum posledního prodloužení registrace: 7. prosince 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

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

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Hemgenix na trh v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci (MAH) musí dohodnout na obsahu a formátu edukačního programu s příslušnou národní regulační autoritou.

MAH zajistí, aby byly v každém členském státě, kde je přípravek Hemgenix na trhu, poskytnuty všem zdravotnickým pracovníkům a ošetřovatelům/pečovatelům, u kterých je plánováno předepisování, použití či dohled nad podáním přípravku Hemgenix, následující edukační balíčky. Tyto balíčky budou přeloženy do místního jazyka, aby lékaři a pacienti porozuměli navrhovaným opatřením k minimalizaci rizik:

- Edukační materiál pro lékaře
- Informační balíček pro pacienta

Edukační balíček pro lékaře se skládá z:

- Příručky pro zdravotnické pracovníky;
- Souhrnu údajů o přípravku;
- Příručky pro pacienta/pečovatele;
- Karty pacienta.

Edukační balíček pro pacienta se skládá z:

- Příručky pro pacienta/pečovatele
- Karty pacienta
- Příbalové informace

Klíčová sdělení: Příručka pro zdravotnické pracovníky:

- Informovat pacienta o známém důležitém riziku hepatotoxicity a důležitých potenciálních rizicích horizontálního a zárodečného přenosu, rozvoji inhibitorů faktoru IX, malignitě ve vztahu k integraci vektorového genomu, tromboembolismu, a o podrobnostech, jak lze tato rizika minimalizovat.
- Před učiněním rozhodnutí o léčbě má zdravotnický pracovník prodiskutovat s pacientem rizika, přínosy a nejistoty spojené s přípravkem Hemgenix, pokud se přípravek Hemgenix nabízí jako možnost léčby, a to včetně toho, že:
    - Použití přípravku Hemgenix bude v některých případech vyžadovat podávání kortikosteroidů k léčbě poškození jater, které tento léčivý přípravek může způsobit. To vyžaduje odpovídající monitorování funkce jater u pacienta a vyvarování se souběžnému užívání hepatotoxických léků nebo látek, aby se minimalizovalo riziko hepatotoxicity a potenciální snížený terapeutický účinek přípravku Hemgenix.
    - Již existující vysoké množství neutralizačních protilátek proti AAV5 může snížit účinnost léčby přípravkem Hemgenix; u pacientů je třeba před léčbou přípravkem Hemgenix vyhodnotit titr již existujících neutralizačních protilátek proti AAV5.
    - Je možné, že na léčbu přípravkem Hemgenix nebude pacient reagovat. Pacienti, kteří nereagují, jsou stále vystaveni dlouhodobému riziku.
    - Nelze předvídat dlouhodobý účinek léčby.
    - Opakované podání léčivého přípravku pacientům, kteří nereagují nebo ztratili odpověď, není plánováno.
    - Pacienti mají být vyšetřeni na přítomnost inhibitorů faktoru IX za účelem sledování rozvoje inhibitorů faktoru IX.
    - Připomínat pacientům, že je důležité zařadit se do registru pro sledování dlouhodobých účinků.
    - Zdravotnický pracovník má pacientovi poskytnout příručku pro pacienta a kartu pacienta.

Klíčová sdělení: Příručka pro pacienty/pečovatele:

- Důležitost plně porozumět přínosům a rizikům léčby přípravkem Hemgenix, tomu, co dosud je a není známo o dlouhodobých účincích souvisejících s bezpečností a účinností.
- Před rozhodnutím o zahájení léčby má proto lékař prodiskutovat s pacientem následující:
    - Přípravek Hemgenix bude v některých případech vyžadovat léčbu kortikosteroidy k léčbě poškození jater, které může tento léčivý přípravek způsobit a lékař má zajistit, aby pacienti byli k dispozici pro pravidelné krevní testy za účelem kontroly reakce na přípravek Hemgenix a posouzení zdravotního stavu jater. Pacienti mají informovat zdravotnického pracovníka o

současném užívání kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv. Pokud pacient nemůže užívat kortikosteroidy, může mu lékař doporučit alternativní léky ke zvládnutí problémů s játry.
- Silná již existující imunita proti vektoru může snížit účinnost léčby přípravkem Hemgenix. Očekává se, že u pacientů před léčbou přípravkem Hemgenix bude provedeno vyšetření na titr již existujících neutralizačních protilátek proti AAV5.
- Ne všichni pacienti mohou mít prospěch z léčby přípravkem Hemgenix. Pacienti, kteří nereagují na léčbu jsou stále vystaveni dlouhodobému riziku.
- Podrobnosti o tom, jak lze rozpoznat a minimalizovat důležitá potenciální rizika horizontálního a zárodečného přenosu, rozvoje inhibitorů faktoru IX, malignity ve vztahu k integraci vektorového genomu a tromboembolismu pravidelným monitorováním podle doporučení lékařů, včetně toho, že:
  - Pacient má okamžitě vyhledat lékařskou pomoc v případě jakýchkoli příznaků naznačujících tromboembolickou příhodu.
  - Pacienti mužského pohlaví s reprodukčním potenciálem nebo jejich partnerky mají používat bariérovou antikoncepci po dobu jednoho roku po podání přípravku Hemgenix.
  - Přípravek Hemgenix má jako složku virový vektor, což může být spojeno se zvýšeným rizikem výskytu maligního nádoru. U pacientů s již existujícími rizikovými faktory pro hepatocelulární karcinom je nutné pravidelné monitorování funkce jater po dobu nejméně 5 let po léčbě přípravkem Hemgenix.
  - Pacienti nesmí darovat krev, sperma, nebo orgány, tkáně a buňky pro transplantaci.
- Pacient obdrží kartu pacienta, kterou má ukázat lékaři nebo sestře, kdykoli bude pacient na návštěvě u lékaře.
- Důležitost zařazení pacienta do registru pro dlouhodobé návazné sledování po dobu 15 let.

Klíčová sdělení: Karta pacienta:

- Tato karta má informovat zdravotnické pracovníky o tom, že byl pacientovi podán přípravek Hemgenix k léčbě hemofilie B.
- Pacient má ukázat kartu pacienta lékaři nebo sestře, kdykoli bude na návštěvě u lékaře.
- Pacient má vyhledat lékařskou pomoc v případě jakýchkoli příznaků naznačujících tromboembolickou příhodu.
- U pacienta je třeba provádět pravidelné krevní testy a vyšetření podle pokynů jeho ošetřujícího lékaře.
- Karta má upozornit zdravotnické pracovníky na to, že pacient může podstupovat léčbu kortikosteroidy za účelem minimalizace rizika hepatotoxicity způsobené přípravkem Hemgenix.

- **Povinnost provádět poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci dokončí ve stanoveném časovém rámci níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Aby bylo možné dále zkoumat dlouhodobou bezpečnost a účinnost etranakogenu dezaparvoveku u dospělých pacientů s těžkou a středně těžkou hemofilií B (vrozený deficit faktoru IX) bez inhibitorů faktoru IX v anamnéze, držitel rozhodnutí o registraci předloží závěrečnou zprávu studie z registru podle schváleného protokolu.	31. prosince 2044

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmínečného schválení, a proto podle čl. 14-a odst. 4 Nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Aby se potvrdila bezpečnost a účinnost etranakogenu dezaparvoveku u dospělých pacientů s těžkou a středně těžkou hemofilií B (vrozený deficit faktoru IX) bez inhibitorů faktoru IX v anamnéze, držitel rozhodnutí o registraci předloží závěrečné výsledky (údaje za 5 let) pivotní studie CT-AMT-061-01 s 54 subjekty.	31. října 2025
Aby se potvrdila bezpečnost a účinnost etranakogenu dezaparvoveku u dospělých pacientů s těžkou a středně těžkou hemofilií B (vrozený deficit faktoru IX) bez inhibitorů faktoru IX v anamnéze, bez ohledu na výchozí titr neutralizačních protilátek proti AAV5, držitel rozhodnutí o registraci předloží zprávu z průběžné analýzy po 1 roce návazného sledování poté, co bylo prvních 50 subjektů zařazeno do studie CSL222_4001.	31. prosince 2026

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Hemgenix 1 × 10^{13} kopií genomu/ml koncentrát pro infuzní roztok
etranakogen dezaparvovek

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml etranakogenu dezaparvoveku obsahuje 1 × 10^{13} kopií genomu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: sacharosa, polysorbát 20, chlorid draselný, dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, hydrogenfosforečnan sodný, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), voda pro injekci.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

10ml injekční lahvička x (počet injekčních lahviček k podání pacientovi)
Balení pro konkrétního pacienta obsahuje dostatečné množství injekčních lahviček pro podání danému pacientovi.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Jen pro jednorázové použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po naředění.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy.
Zlikvidujte v souladu s místními pokyny pro zacházení s farmaceutickým odpadem.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1715/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ INJEKČNÍ LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Hemgenix 1 × 10^{13} kopií genomu/ml sterilní koncentrát
etranakogen dezaparvovek
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Hemgenix 1 × 10^{13} kopií genomu/ml koncentrát pro infuzní roztok
etranakogen dezaparvovek

▼Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Lékař Vám dá kartu pacienta. Pečlivě si ji přečtěte a postupujte podle pokynů, které jsou v ní uvedeny.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Hemgenix a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Hemgenix podán
3. Jak se přípravek Hemgenix podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Hemgenix uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Hemgenix a k čemu se používá

K čemu se přípravek Hemgenix používá

Přípravek Hemgenix je přípravek genové terapie obsahující léčivou látku etranakogen dezaparvovek. Přípravek genové terapie působí tak, že do lidského těla dodá gen, aby opravil genetickou chybu.

Přípravek Hemgenix se používá k léčbě těžké a středně těžké hemofilie B (vrozený nedostatek faktoru IX) u dospělých, kteří v současnosti nemají a ani v minulosti neměli inhibitory (neutralizační protilátky) proti proteinu faktoru IX.

Pacienti s hemofilií B se rodí se změněnou formou genu potřebného k produkci faktoru IX, nezbytného proteinu potřebného pro srážení krve a zastavení krvácení. Pacienti s hemofilií B mají nedostatečné hladiny faktoru IX a jsou náchylní k epizodám krvácení, včetně vnitřního.

Jak působí přípravek Hemgenix

Léčivá látka v přípravku Hemgenix je založena na viru, který nezpůsobuje u člověka onemocnění. Tento virus byl upraven tak, aby se nemohl šířit v těle, ale mohl dodat kopii genu faktoru IX do buněk jater. To umožňuje játrům produkovat protein faktoru IX a zvýšit hladiny funkčního faktoru IX v krvi. To napomáhá normálnímu srážení krve a zabraňuje epizodám krvácení nebo snižuje jejich počet.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Hemgenix podán

Přípravek Hemgenix Vám nesmí být podán

- Jestliže jste alergický(á) na etranakogen dezaparvovek nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

- Jestliže máte aktivní infekční onemocnění, což je akutní (krátkodobá) nebo chronická (dlouhodobá) infekce, která není kontrolována léky.

- Jestliže Vaše játra nepracují správně v důsledku pokročilé jaterní fibrózy (zjizvení a ztluštění tkáně) nebo cirhózy (zjizvení v důsledku dlouhodobého poškození jater).

Pokud se na Vás vztahuje kterákoli z výše uvedených okolností nebo pokud si nejste kteroukoli z výše uvedených okolností jistý(á), poraďte se se svým lékařem předtím, než Vám bude podán přípravek Hemgenix.

Upozornění a opatření

Před léčbou přípravkem Hemgenix

Lékař provede několik vyšetření **předtím**, než Vám bude přípravek Hemgenix podán.

Krevní testy na protilátky
Lékař provede před léčbou přípravkem Hemgenix krevní testy, aby zkontroloval přítomnost určitých protilátek (proteinů), včetně:
- Krevních testů ke kontrole přítomnosti protilátek namířených proti lidskému faktoru IX ve Vaší krvi (inhibitory faktoru IX).
  V případě, že máte pozitivní test na tyto protilátky, další test bude proveden přibližně za 2 týdny. Pokud jsou výsledky počátečního i opakovaného testu pozitivní, podávání přípravku Hemgenix nebude zahájeno.

- Mohou být také provedeny krevní testy ke kontrole množství protilátek v krvi namířených proti typu viru použitého k výrobě přípravku Hemgenix.

Stav jater
Lékař zkontroluje stav Vašich jater před zahájením léčby přípravkem Hemgenix, aby mohl rozhodnout, zda je pro Vás tento přípravek vhodný a provede:
- Krevní test ke kontrole hladiny jaterního enzymu v krvi
- Ultrazvuk jater
- Elastografické vyšetření ke kontrole zjizvení nebo ztluštění jater.

Během nebo krátce po podání infuze přípravku Hemgenix

Lékař Vás bude sledovat **během nebo krátce** po podání infuze přípravku Hemgenix.

Reakce spojené s infuzí
Mohou se objevit nežádoucí účinky spojené s infuzí během nebo krátce po podání infuze („kapačky“) přípravku Hemgenix. Lékař Vás bude sledovat během podání infuze přípravku Hemgenix a nejméně po dobu 3 hodin po podání přípravku Hemgenix.

- Příznaky těchto nežádoucích účinků jsou uvedeny v bodě 4 „Možné nežádoucí účinky“. Okamžitě informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud během podávání infuze nebo krátce po podání zaznamenáte tyto nebo jiné příznaky.

- V závislosti na Vašich příznacích může být infuze zpomalena nebo přerušena. Pokud je infuze přerušena, lze ji znovu zahájit pomaleji, jakmile reakce na infuzi odezní. Lékař může také zvážit, jestli Vám mají být podávány kortikosteroidy (např. prednisolon nebo prednison), které pomohou zvládnout reakci na infuzi.

Po léčbě přípravkem Hemgenix

Po léčbě přípravkem Hemgenix bude lékař pokračovat v kontrole Vašeho zdravotního stav.
Je **důležité,** abyste plán těchto krevních vyšetření probrali se svým lékařem, aby mohly být provedeny podle potřeby.

Jaterní enzymy
Přípravek Hemgenix vyvolá reakci ve Vašem imunitním systému, která by mohla vést ke zvýšení hladiny určitých jaterních enzymů v krvi označovaných jako aminotransferázy. Lékař bude pravidelně sledovat hladiny jaterních enzymů, aby se ujistil, že lék působí tak, jak má:

- V průběhu prvních 3 měsíců po podání přípravku Hemgenix, Vám bude alespoň jednou týdně proveden krevní test na kontrolu hladin jaterních enzymů.
    - Pokud dojde ke zvýšení jaterních enzymů, mohou Vám být častěji prováděny krevní testy ke kontrole hladin jaterních enzymů, dokud se nevrátí do normálu. Je možné, že budete muset užívat další lék (kortikosteroidy), abyste tyto nežádoucí účinky zvládli.
    - Lékař může v případě potřeby po konzultaci s lékařem se zkušenostmi s onemocněním jater provést další testy, aby vyloučil jiné příčiny zvýšení jaterních enzymů.
- Lékař bude opakovat vyšetření jaterních enzymů každé tři měsíce v období od 4. měsíce až do jednoho roku po podání přípravku Hemgenix, aby nadále kontroloval stav Vašich jater.
  V druhém roce po podání přípravku Hemgenix bude lékař jednou za půl roku sledovat hladinu jaterních enzymů. Po druhém roce bude lékař každoročně kontrolovat hladinu jaterních enzymů po dobu nejméně 5 let po podání přípravku Hemgenix.

Hladiny faktoru IX
Lékař bude pravidelně kontrolovat hladiny faktoru IX, aby zjistil, zda byla léčba přípravkem Hemgenix úspěšná.

- Nejméně první 3 měsíce po podání přípravku Hemgenix, Vám budou jednou týdně prováděny krevní testy ke kontrole hladin faktoru IX.
- Lékař bude tento test opakovat každé tři měsíce v období od 4. měsíce až do 1 roku po podání přípravku Hemgenix, aby pokračoval v kontrole hladin faktoru IX. V druhém roce po podání přípravku Hemgenix bude lékař kontrolovat hladiny faktoru IX jednou za půl roku. Poté je bude lékař kontrolovat jednou ročně nejméně po dobu 5 let po podání přípravku Hemgenix.
- Pokud zaznamenáte zvýšení hladiny jaterních enzymů nebo budete muset užívat další lék (např. kortikosteroidy), budete častěji podstupovat krevní testy ke kontrole hladin faktoru IX, dokud se hladina jaterních enzymů nevrátí k normálu nebo dokud nepřestanete užívat další lék.

Použití další léčby hemofilie

Po použití přípravku Hemgenix se poraďte se svým lékařem o tom, zda nebo kdy máte ukončit svou stávající léčbu hemofilie, a vytvořte plán léčby, co dělat v případě operace, úrazu, krvácení nebo jakýchkoli postupů, které by mohly potenciálně zvýšit riziko krvácení. Je velmi důležité pokračovat ve sledování a návštěvách lékaře, aby se zjistilo, zda je nutné k léčbě hemofilie používat další léčbu.

Abnormální srážení krve (tromboembolické příhody)

Po léčbě přípravkem Hemgenix se může hladina faktoru IX zvýšit. U některých pacientů se může po určitou dobu zvýšit na hladinu nad normální rozmezí.

- Neobvykle zvýšené hladiny faktoru IX mohou způsobit abnormální srážení krve, což zvyšuje riziko krevních sraženin, např. v plicích (plicní tromboembolismus) nebo v krevní cévě na noze (žilní nebo arteriální trombóza). Toto teoretické riziko je nízké kvůli Vašemu vrozenému nedostatku v kaskádě srážení krve ve srovnání se zdravými osobami.

- Můžete být ohroženi abnormální srážlivostí krve, pokud máte dřívější problémy se srdcem a krevními cévami (např. srdeční onemocnění (kardiovaskulární onemocnění), zkornatělé tepny (arterioskleróza), vysoký krevní tlak (hypertenze), nebo pokud jste diabetik nebo jste starší 50 let).

- Lékař bude pravidelně sledovat Vaši krev kvůli případným abnormalitám v hladinách faktoru IX, zejména pokud budete po podání přípravku Hemgenix nadále používat běžnou profylaxi faktorem IX (substituční léčba faktorem IX) (viz také bod 3 „Jak se používá přípravek Hemgenix“).

- Okamžitě se poraďte se svým lékařem, pokud zaznamenáte známky abnormální srážlivosti, jako je náhlá bolest na hrudi, dušnost, náhlý nástup svalové slabosti, ztráta citlivosti a/nebo rovnováhy, snížená bdělost, potíže s mluvením nebo otok jedné nebo obou nohou.

Vyvarování se dárcovství krve a dárcovství k transplantaci

Léčivá látka obsažena v přípravku Hemgenix se může vylučovat v krvi, spermatu, mateřském mléku nebo tělesném odpadu, což je proces zvaný vylučování (viz také bod 2 „Těhotenství, kojení a plodnost“).

Aby se zajistilo, že lidé bez hemofilie B nebudou vystaveni DNA přípravku Hemgenix prostřednictvím procesu vylučování ve Vašem těle a/nebo spermatu, poté, co budete léčeni přípravkem Hemgenix, nebudete moci darovat krev, sperma ani orgány, tkáně a buňky k transplantaci.

Imunokompromitovaní pacienti nebo pacienti s infekcí HIV nebo jinou infekcí

Pokud máte problémy s imunitním systémem (jste imunokompromitovaní), podstupujete nebo budete podstupovat léčbu potlačující Váš imunitní systém, máte infekci HIV nebo jinou novou nebo nedávnou infekci, lékař rozhodne, jestli budete moci dostat přípravek Hemgenix.

Neutralizační protilátky proti proteinům faktoru IX (inhibitory faktoru IX)

Neutralizační protilátky proti proteinům faktoru IX mohou zabránit správnému fungování přípravku Hemgenix. Lékař může zkontrolovat Vaši krev na přítomnost těchto protilátek, pokud krvácení nebude pod kontrolou, nebo se po podání přípravku Hemgenix vrátí (viz také bod 3 „Jak se používá přípravek Hemgenix“).

Opětovné podání genové terapie v budoucnosti

Po podání přípravku Hemgenix bude Váš imunitní systém produkovat protilátky proti obalu vektoru AAV. Dosud není známo, zda a za jakých podmínek lze léčbu přípravkem Hemgenix opakovat. Není také dosud známo, zda nebo za jakých podmínek může být možné následné použití jiné genové terapie.

Riziko zhoubného onemocnění potenciálně spojené s přípravkem Hemgenix

- Přípravek Hemgenix se vloží do jaterních buněk a mohl by se případně vložit do DNA jaterních buněk nebo DNA jiných tělních buněk. V důsledku toho může přípravek Hemgenix přispívat k riziku rakoviny, jako je rakovina jater (hepatocelulární karcinom). Ačkoli o tom zatím v klinických studiích neexistují žádné důkazy, vzhledem k povaze léku je to nadále možné. Máte se o tom poradit se svým lékařem.

- Pokud jste pacient s již existujícími rizikovými faktory pro hepatocelulární karcinom (např. máte jaterní fibrózu (zjizvení a ztluštění jater) nebo hepatitidu B, hepatitidu C (zánět jater), steatózu jater (nealkoholické ztučnění jater (NAFLD)) nebo nadměrně pijete alkohol), lékař bude pravidelně (např. jednou ročně) sledovat dlouhodobý stav jater po dobu nejméně 5 let po podání přípravku Hemgenix a provádět následující testy:
  - Jednou ročně ultrazvuk jater a
  - jednou ročně krevní test ke kontrole zvýšení takzvaného alfa-fetoproteinu.

- Po léčbě přípravkem Hemgenix se od Vás očekává, že se přihlásíte do studie návazného sledování, která pomůže zkoumat dlouhodobou bezpečnost léčby po dobu 15 let, jak dobře léčba funguje a jaké možné nežádoucí účinky mohou být spojené s léčbou. V případě rakoviny může lékař odebrat vzorek z Vaší rakovinou poškozené tkáně (biopsie), aby prověřil, zda se přípravek Hemgenix vložil do buněčné DNA.

Děti a dospívající

Přípravek Hemgenix nebyl zkoumán u dětí a dospívajících mladších 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Hemgenix

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Pokud užíváte léky, o kterých je známo, že poškozují játra (hepatotoxické léky), může lékař rozhodnout o přerušení užívání těchto léků, aby Vám mohl být podán přípravek Hemgenix.

Těhotenství, kojení a plodnost

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití přípravku Hemgenix u žen s hemofilií B.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

- Léčba přípravkem Hemgenix se nedoporučuje u žen, které mohou otěhotnět. Dosud není známo, zda lze přípravek Hemgenix bezpečně použít u těchto pacientek, protože účinky na těhotenství a nenarozené dítě nejsou známy.

- Přípravek Hemgenix se nemá používat během těhotenství. Není známo, zda tento léčivý přípravek může poškodit Vaše nenarozené dítě, pokud Vám bude podán během těhotenství.

- Přípravek Hemgenix se nemá použít v období kojení. Není známo, zda se tento léčivý přípravek vylučuje do lidského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

<u>Používání antikoncepce a zabránění těhotenství u partnerky po určité období</u>

Poté, co bude pacient mužského pohlaví léčen přípravkem Hemgenix, musí pacient a každá jeho partnerka zabránit těhotenství po dobu 12 měsíců. Musí používat účinnou antikoncepci (např. bariérovou antikoncepci, jako je kondom nebo pesar). Je to proto, aby se předešlo teoretickému riziku, že se gen pro faktor IX z otcovy léčby přípravkem Hemgenix přenese na dítě s neznámými následky. Ze stejného důvodu nesmí muži darovat sperma. Poraďte se se svým lékařem, které metody antikoncepce jsou vhodné.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Hemgenix má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Krátce po infuzi přípravku Hemgenix byly pozorovány dočasné závratě, únava a bolesti hlavy. Pokud se u Vás tyto příznaky projeví, je třeba postupovat obezřetně, dokud si nebudete jistý(á), že přípravek Hemgenix nemá negativní vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Promluvte si o tom se svým lékařem.

Přípravek Hemgenix obsahuje sodík a draslík

- Tento léčivý přípravek obsahuje 35,2 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 1,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

- Tento léčivý přípravek obsahuje draslík, méně než 1 mmol (39 mg) v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě bez draslíku.

3. Jak se přípravek Hemgenix používá

Přípravek Hemgenix Vám bude podán v nemocnici pod dohledem lékaře, který má zkušenosti a byl proškolen v léčbě Vašeho onemocnění hemofilie B.

Přípravek Hemgenix Vám bude podán **pouze jednou** v jednorázové pomalé infuzi („kapačce“) do žíly. Podání infuze obvykle trvá 1 až 2 hodiny.

Lékař pro Vás vypočte správnou dávku na základě Vaší tělesné hmotnosti.

Přerušení léčby exogenním faktorem IX

- Může trvat několik týdnů, než se po infuzi přípravku Hemgenix projeví zlepšení kontroly krvácení a je možné, že budete muset pokračovat v používání substituční léčby exogenním faktorem IX během prvních týdnů po infuzi přípravku Hemgenix.

- Lékař bude pravidelně sledovat hladinu aktivity faktoru IX ve Vaší krvi, tj. jednou týdně po dobu alespoň prvních 3 měsíců a poté dále v pravidelných intervalech, a rozhodne, zda a kdy máte dostávat, omezit nebo ukončit léčbu exogenním faktorem IX (viz bod 2).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány v klinických studiích s přípravkem Hemgenix.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10)
- Bolest hlavy
- Zvýšení hladiny jaterních enzymů v krvi (zvýšená alaninaminotransferáza)
- Zvýšení hladiny jaterních enzymů v krvi (zvýšená aspartátaminotransferáza)
- Onemocnění podobné chřipce
- Zvýšení hladiny C-reaktivního proteinu, ukazatele zánětu
- Reakce spojené s infuzí (alergické reakce (přecitlivělost), reakce v místě infuze, závrať, svědění oka (pruritus), zrudnutí pokožky (flushing), bolest v horní části břicha, svědivá vyrážka (kopřivka), nepřijemné pocity na hrudi a horečka)

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10)
- Závrať
- Pocit na zvracení (nauzea)
- Únava
- Celkově se necítit dobře (malátnost)
- Zvýšené hladiny bilirubinu, žluté rozkladné látky z červených krvinek
- Zvýšené hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, enzymu (proteinu), který se nachází hlavně v srdci, mozku a kosterním svalstvu

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Hemgenix uchovávat

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte injekční lahvičky v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Před použitím nařeďte.
Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), může být přípravek Hemgenix uchováván při teplotě 15 °C – 25 °C v infuzním vaku chráněném před světlem po dobu až 24 hodin po přípravě dávky.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete částic, zákalu nebo změny barvy.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Hemgenix obsahuje

- Léčivou látkou je etranakogen dezaparvovek. Jeden ml etranakogenu dezaparvoveku obsahuje 1×10^{13} kopií genu (gc)/ml.

- Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou sacharosa, polysorbát 20, chlorid draselný, dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, hydrogenfosforečnan sodný, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), voda pro injekci (viz také bod 2 „Přípravek Hemgenix obsahuje sodík a draslík“).

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy.

Jak přípravek Hemgenix vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Hemgenix je koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Přípravek Hemgenix je čirý, bezbarvý roztok.

Přípravek Hemgenix je dodáván v injekční lahvičce obsahující 10 ml etranakogenu dezaparvoveku.

Celkový počet injekčních lahviček v balení odpovídá požadavku pro jednoho pacienta v závislosti na jeho tělesné hmotnosti a je uveden na balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce
CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

България
МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

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

Danmark
CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Deutschland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84810

Eesti
CentralPharma Communications OÜ
Tel: +37 26015540

Ελλάδα
CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

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

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

Magyarország
CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Malta
AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland
CSL Behring BV
Tel: +31 85 111 96 00

Norge
CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich
CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 1040

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

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

Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija
CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva
CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmínečné schválení.
Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.
Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Důležité: Před použitím si přečtěte Souhrn údajů o přípravku (SmPC).

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované organismy (GMO).

Během přípravy a podání se mají používat osobní ochranné pomůcky, včetně rukavic, ochranných brýlí, ochranného oděvu a masek.

Příprava etranakogenu dezaparvoveku před podáním

1. Etranakogen dezaparvovek připravte a podávejte aseptickým postupem.
2. Použijte injekční lahvičku(y) etranakogenu dezaparvoveku pouze jednou (jednorázová injekční lahvička(y)).
3. Ověřte požadovanou dávku etranakogenu dezaparvoveku na základě tělesné hmostnosti pacienta. Celkový počet injekčních lahviček v jednom balení odpovídá požadavku pro jednoho pacienta na základě tělesné hmotnosti.
4. Etranakogen dezaparvovek musí být před podáním naředěn injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).
   - Odeberte objem vypočítané dávky přípravku Hemgenix (v ml) z 500ml infuzního vaku(ů) s injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Objem, který se má odebrat se bude lišit v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta.
     - Pro pacienty <120 kg tělesné hmotnosti odeberte objem injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) odpovídající celkové dávce přípravku Hemgenix (v ml) z jednoho 500ml infuzního vaku.
     - Pro pacienty ≥120 kg tělesné hmotnosti odeberte objem injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) odpovídající celkové dávce přípravku Hemgenix (v ml)

ze dvou 500ml infuzních vaků odebráním poloviny tohoto objemu z každého ze dvou 500ml infuzních vaků.

- Následně přidejte požadovanou dávku přípravku Hemgenix do infuzního vaku(ů), aby byl celkový objem v každém infuzním vaku opět 500 ml.

5. Dávku přípravku Hemgenix přidejte přímo do injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Během ředění nepřidávejte dávku přípravku Hemgenix do vzduchové bubliny v infuzním vaku.
6. Opatrně otočte infuzní vak(y) alespoň 3krát, aby se roztok promíchal a zajistila se rovnoměrná distribuce naředěného přípravku.
7. Aby nedošlo k pěnění:

- Netřeste lahvičkou(lahvičkami) etranakogenu dezaparvoveku a připraveným infuzním vakem(vaky).
- Při přípravě etranakogenu dezaparvoveku nepoužívejte filtrační jehly.

8. Aby se snížilo riziko rozlití a/nebo tvorby aerosolu má se infuzní vak(y) připojit k infuzní hadičce předem naplněné sterilním injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).
9. Infuzní hadička předem naplněná sterilním injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) má být připojena k hlavní intravenózní infuzní hadičce, která má být před použitím rovněž naplněna sterilním injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).
10. Používejte pouze injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), protože stabilita etranakogenu dezaparvoveku nebyla stanovena s jinými roztoky a ředidly.
11. Nepodávejte naředěný roztok etranakogenu dezaparvoveku stejnou intravenózní linkou s jinými přípravky.
12. Nepoužívejte centrální linku nebo port.

Podávání

13. Naředěný etranakogen dezaparvovek se má před použitím vizuálně zkontrolovat. Naředěný etranakogen dezaparvovek má být čirý, bezbarvý roztok. Pokud jsou v infuzním vaku viditelné částice, zákal nebo změna barvy, etranakogen dezaparvovek nepoužívejte.
14. Po naředění přípravek použijte co nejdříve. Nesmí se překročit doba uchovávání naředěného přípravku nad rámec toho, co je uvedené v SmPC v bodě 6.3.
15. Použijte integrovaný (in-line) 0,2 µm filtr vyrobený z polyethersulfonu (PES).
16. Naředěný roztok etranakogenu dezaparvoveku se má podat do periferní žíly samostatnou intravenózní infuzní linkou přes periferní žilní katétr.
17. Roztok etranakogenu dezaparvoveku se má podávat infuzí přesně podle rychlosti(í) infuze uvedené v SmPC v bodě 4.2. Podávání má být dokončeno do ≤24 hodin po přípravě dávky (viz bod 4.2).
18. Po infuzi celého obsahu infuzního vaku(ů) se má infuzní linka stejnou rychlostí infuze propláchnout injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby bylo zajištěno podání veškerého etranakogenu dezaparvoveku.

Opatření, která je nutno učinit v případě náhodné expozice

V případě náhodné expozice, je třeba dodržovat místní pokyny pro zacházení s farmaceutickým odpadem.

- V případě náhodného zasažení očí okamžitě proplachujte oči vodou po dobu alespoň 15 minut. Nepoužívejte alkoholový roztok.
- V případě náhodného kontaktu s jehlou, podpořte krvácení z rány a místo vpichu dobře omyjte mýdlem a vodou.
- V případě náhodného kontaktu s pokožkou musí být zasažená oblast důkladně očištěna mýdlem a vodou po dobu alespoň 15 minut. Nepoužívejte alkoholový roztok.
- V případě náhodného vdechnutí přesuňte postiženého na čerstvý vzduch.
- V případě náhodného orálního kontaktu důkladně vypláchněte ústa vodou.
- V každém případě vyhledejte lékařskou pomoc.

Pracovní povrchy a materiály, které byly potenciálně v kontaktu s etranakogenem dezaparvovekem, musí být po použití dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem s virucidní aktivitou (např. dezinfekční prostředek uvolňující chlór, jako je chlornan obsahující 0,1 % dostupného chlóru (1000 ppm)).

Opatření, která je nutno učinit pro likvidaci léčivého přípravku

Nepoužitý léčivý přípravek a jednorázové materiály, které mohly přijít do kontaktu s přípravkem Hemgenix (pevný a tekutý odpad), musí být zlikvidovány v souladu s místními pokyny pro zacházení s farmaceutickým odpadem.
Riziko nepříznivého účinku na lidské zdraví při náhodné expozice přípravku Hemgenix a enviromentální rizika jsou považována za zanedbatelná.
Zdravotnický personál má být poučen o správném zacházení s odpadem obsahujícím materiál a pomůcky kontaminované během používání přípravku Hemgenix.

Pracovní povrchy a materiály, které byly potenciálně v kontaktu s etranakogenem dezaparvovekem, musí být po použití dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem s virucidní aktivitou (např. dezinfekční prostředek uvolňující chlór, jako je chlornan obsahující 0,1 % dostupného chlóru (1000 ppm)) a poté, pokud je to možné, použít autokláv.