

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Hemgenix  $1 \times 10^{13}$  genomikopiota/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### 2.1 Yleiskuvaus

Etranakogeenidetsaparvovekki on geenihoidollinen lääkevalmiste, joka ilmentää ihmisen hyytymistekijä IX:ää. Se on replikoitumiskyvyttömään, rekombinanttiin adenoassosioituun serotyypin 5 virukseen (AAV5) perustuva vektori, jossa on maksaspesifisen promoottorin (LP1) ohjauksessa toimiva ihmisen hyytymistekijä IX:n geenivariantin R338L (FIX-Padua) kodonioptimoitu cDNA. Etranakogeenidetsaparvovekki tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla hyönteissoluissa.

### 2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yksi ml etranakogeenidetsaparvovekkiä sisältää  $1 \times 10^{13}$  genomikopiota.

Yksi injektioampulli sisältää ruiskuun vedettävissä olevan tilavuuden 10 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, joka sisältää yhteensä  $1 \times 10^{14}$  genomikopiota.

Injektioampullojen kokonaislukumäärä kussakin pakkauksessa vastaa yksittäisen potilaan annostarvetta kyseisen potilaan painon perusteella (ks. kohdat 4.2 ja 6.5).

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 35,2 mg natriumia per injektioampulli (3,52 mg/ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas, väritön liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Hemgenix on tarkoitettu vaikea-asteisen ja kohtalaisen vaikea-asteisen B-hemofilian (synnynnäinen hyytymistekijä IX:n puutos) hoitoon aikuisille potilaille, joilla ei ole anamneesissa hyytymistekijä IX:n vasta-aineita.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito pitää aloittaa hemofilian ja/tai verenvuotosairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Tämä lääkevalmiste pitää antaa paikassa, jossa on välittömästi saatavissa henkilökunta ja välineet infuusion liittyvien reaktioiden hoitamiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Hemgenix-valmistetta saa antaa vain potilaille, joilla on osoitettu, ettei heillä ole hyytymistekijä IX:n vasta-aineita. Jos ihmisen hyytymistekijä IX:n vasta-ainetestitulokset on positiivinen, testi on uusittava noin 2 viikon kuluessa. Jos sekä ensimmäinen testi että uusintatesti ovat positiiviset, potilaalle ei pidä antaa Hemgenix-valmistetta.

Ennen Hemgenix-valmisteen antamista on lisäksi selvittävä maksan toimintakyky lähtötilanteessa ja tutkittava potilaalle aikaisemmin kehittyneiden AAV5:ttä neutraloivien vasta-aineiden titteri; ks. kohta 4.4.

### Annostus

Suosittelun Hemgenix-annos on  $2 \times 10^{13}$  genomikopiota/kg painonmukaisena kerta-annoksena, joka vastaa annosta 2 ml/kg, infuusiona laskimoon, kun valmiste on laimennettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä (ks. kohta 4.2 jäljempänä ja kohta 6.6).

Hemgenix-valmistetta voidaan antaa vain kerran.

### Eksogeenisellä ihmisen hyytymistekijä IX:llä toteutettavan estohoidon lopettaminen

Etranakogeenidetsaparvoveekkihoidon vaikutus voi alkaa usean viikon kuluessa annoksen jälkeen (ks. kohta 5.1). Hemostaasia voi siksi olla tarpeen tukea eksogeenisellä ihmisen hyytymistekijä IX:llä etranakogeenidetsaparvoveekki-infuusion jälkeisten ensimmäisten viikkojen aikana, jotta ensimmäisinä päivinä hoidon jälkeen on hyytymistekijä IX taso on riittävä. Annoksen jälkeen suositellaan hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden seuranta (esim. 3 kuukauden ajan viikoittain), jotta seurataan potilaan vastetta etranakogeenidetsaparvoveekkiin.

Kun hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden määrittämiseen potilaan verinäytteistä käytetään *in vitro* aktivoitua partiaaliseen tromboplastiiniaikaan (APTT) perustuvaa yksivaiheista hyytymismääritystä, sekä APTT-reagenssityyppi että määrittämissä käytettävä viitestandardi voivat vaikuttaa plasman hyytymistekijä IX:n aktiivisuutta koskeviin tuloksiin. Tämä on tärkeää huomioida etenkin vaihdettaessa määrittämissä käytettävää laboratoriota ja/tai reagensseja (ks. kohta 4.4). Sen vuoksi hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden seuraamiseen on suositeltavaa käyttää aina samaa määrittäystä ja samoja reagensseja.

Jos plasman hyytymistekijä IX:n aktiivisuus ei lisääntynyt, se vähenee tai verenvuoto ei ole hallinnassa tai uusiutuu, annoksen jälkeen suositellaan hyytymistekijä IX:n vasta-aineiden testaamista sekä hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden testaamista.

### Erityispotilasryhmät

#### *lääkärit potilaat*

lääkäiden potilaiden annoksen säätämistä ei suositella. 65-vuotiaista ja vanhemmista potilaista on vähän tietoja saatavissa (ks. kohta 5.1).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Minkä tahansa vaikeusasteen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen säätämistä ei suositella.

Etranakogeenidetsaparvoveekin turvallisuutta ja tehoa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ja loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville potilaille ei ole tutkittu (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksasairauksia sairastavien potilaiden annoksen säätämistä ei suositella (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

Etranakogeenidetsaparvoveekin turvallisuutta ja tehoa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tutkittu. Etranakogeenidetsaparvoveekki on vasta-aiheista potilaille, jolla on akuutteja tai huonossa hoitotasapainossa olevia kroonisia maksainfektioita tai joilla tiedetään olevan pitkälle edennyt maksafibroosi tai kirroosi (ks. kohta 4.3). Tätä lääkevalmistetta ei suositella potilaille, joilla on muita merkittäviä maksasairauksia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### HIV-potilaat

HIV-positiivisten potilaiden annoksen säätämistä ei suositella. Hyvässä hoitotasapainossa olevaa HIV-infektiota sairastavista potilaista on vähän tietoja saatavissa.

### Pediatriset potilaat

Etranakogeenidetsaparvoveekin turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole tutkittu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Hemgenix annetaan kerta-annoksena infuusiona laskimoon, kun tarvittava annos on ensin laimennettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusiooliuksella. Etranakogeenidetsaparvoveekia ei saa antaa laskimoon paineella eikä boluksena.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### Infuusionopeus

Laimennettu valmiste pitää antaa tasaisella infuusionopeudella 500 ml/tunti (8 ml/min).

- Jos annon aikana ilmenee infuusioreaktio, infuusionopeutta pitää hidastaa tai infuusio pitää lopettaa sen varmistamiseksi, että potilas sietää hoidon. Jos infuusio lopetetaan, se voidaan aloittaa uudelleen hitaammalla nopeudella, kun infuusioreaktio on hävinnyt (ks. kohta 4.4).
- Jos infuusionopeutta on tarpeen hidastaa tai infuusio lopettaa ja aloittaa uudelleen, etranakogeenidetsaparvoveekkiliuos pitää infusoida laimennetun etranakogeenidetsaparvoveekin kestoajan puitteissa eli 24 tunnin kuluessa annoksen valmistamisesta (ks. kohta 6.3).

Ks. kohdasta 6.6 tarkat ohjeet Hemgenix-valmisteen valmistelusta ja käsittelystä, toimenpiteistä vahinkoaltistuksen yhteydessä sekä Hemgenix-valmisteen hävittämisestä.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiiviset joko akuutit tai huonossa hoitotasapainossa olevat krooniset infektiot.
- Potilaalla tiedetään olevan pitkälle edennyt maksafibroosi tai kirroosi (ks. kohta 4.4).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

### Hemgenix-hoidon aloittaminen

#### Potilaat, joilla on ennestään AAV5-vektorikapsidin vasta-aineita

Potilailta pitää ennen Hemgenix-hoidon aloittamista tutkia aikaisemmin kehittyneiden AAV5:ttä neutraloivien vasta-aineiden titteri.

Aikaisemmin kehittyneiden AAV5:ta neutraloivien vasta-aineiden titteri yli 1:678 voi estää siirrettyjen geenien ilmentymistä tavoiteltuina terapeuttisina pitoisuuksina ja siten heikentää Hemgenix-hoidon tehoa.

Potilaista, joilla AAV5:ttä neutraloivien vasta-aineiden titteri on yli 1:678, on vähän tietoja. Kliinisessä tutkimuksessa yhdelle potilaalle ennestään kehittyneiden AAV5:ttä neutraloivien vasta-aineiden titteri oli 1:3212, eikä hyytymistekijä IX:n ilmentymistä havaittu, joten estohoito eksogeenisellä hyytymistekijä IX:llä oli tarpeen aloittaa uudelleen (ks. kohta 5.1).

Kliinisissä etranakogeenidetsaparvoveekkitutkimuksissa hyytymistekijä IX:n aktiivisuus niiden potilaiden alaryhmässä, joilla ennestään kehittyneiden AAV5:tä neutraloivien vasta-aineiden titteri oli enintään 1:678, oli samansuuruinen, mutta numeerisesti pienempi kuin niiden potilaiden alaryhmässä, joilla ei ollut havaittavissa ennestään kehittyneitä AAV5:tä neutraloivia vasta-aineita. Kummassakin potilasryhmässä eli potilailla, joilla oli tai ei ollut havaittavissa olevia ennestään kehittyneitä AAV5:tä neutralisoivia vasta-aineita, todettiin parempi hemostaattinen suoja verrattuna tavanomaiseen estohoitoon hyytymistekijä IX:llä etranakogeenidetsaparvoveekin annon jälkeen (ks. kohta 5.1).

#### Maksan toiminta lähtötilanteessa

Ennen Hemgenix-hoidon aloittamista potilailta pitää tutkia maksan transaminaasit ja potilaille pitää tehdä maksan ultraäänitutkimus ja elastografia. Tähän kuuluvat

- o entsyymien testaus (alaniiniaminotransferaasi [ALAT], aspartaattiaminotransferaasi [ASAT], alkalinen fosfataasi [AFOS] ja kokonaisbilirubiini); ALAT-testitulokset on tehtävä vähintään 3 kuukautta ennen hoitoa, ja ALAT-testi on tehtävä uudelleen vähintään kerran ennen Hemgenix-valmisteen antoa potilaalle, jotta varmistetaan potilaan lähtötilanteen ALAT-arvo
- o maksan ultraääni- ja elastografiatutkimus, jotka on tehtävä viimeistään 6 kuukautta ennen Hemgenix-valmisteen antoa.

Jos havaitaan radiologisia maksan poikkeavuuksia ja/tai maksan entsyymipitoisuudet ovat pitkään koholla, on suositeltavaa harkita maksatautien erikoislääkärin konsultointia Hemgenix-hoidon soveltuvuuden arvioimiseksi (ks. jäljempänä tiedot maksan toiminnasta ja hyytymistekijä IX:n seurannasta).

#### Infuusioon liittyvät reaktiot – Hemgenix-hoidon aikana tai pian sen jälkeen

Infuusioreaktiot, mukaan lukien yliherkkyysoireet ja anafylaksia, ovat mahdollisia (ks. kohta 4.8).

Potilaita pitää seurata tarkoin infuusioreaktioiden havaitsemiseksi infuusion koko annon ajan ja vähintään 3 tuntia infuusion päättymisen jälkeen.

Kohdassa 4.2 mainittua suositeltua infuusionopeutta pitää noudattaa tarkoin sen varmistamiseksi, että potilas sietää hoidon.

Epäilty infuusioreaktio edellyttää infuusion hidastamista tai lopettamisen (ks. kohta 4.2). Infuusioreaktion hoitoon voidaan kliinisen arvion perusteella harkita esim. kortikosteroidi- tai antihistamiinihoitoa.

#### Seuranta Hemgenix-hoidon jälkeen

##### Maksatoksisuus

Maksaan kohdentuvan AAV-vektorin anto laskimoon voi johtaa maksan transaminaasien pitoisuuksien kohoamiseen (hypertransaminasemia). Hypertransaminasemian oletetaan johtuvan siirrettyjen hepatosyyttien immuunivälitteisestä vauriosta, ja se voi vähentää geenihoidon hoitotehoa.

Kliinisissä etranakogeenidetsaparvoveekkitutkimuksissa havaittiin ohimenevää, oireetonta ja pääasiassa lievää maksan transaminaasien pitoisuuksien kohoamista, joka oli useimmiten havaittavissa ensimmäisten kolmen kuukauden kuluessa etranakogeenidetsaparvoveekin annon jälkeen. Kohonneet transaminaasien arvot korjautuivat joko spontaanisti tai kortikosteroidihoidolla (ks. kohta 4.8).

Potilaalta pitää mahdollisen maksatoksisuuden riskin vähentämiseksi tutkia maksan transaminaasit ja hänelle pitää tehdä maksan ultraääni- ja elastografiatutkimus ennen hoitoa (ks. kohta 4.2).

Transaminaasien arvoja pitää seurata tarkoin Hemgenix-valmisteen annon jälkeen, esim. vähintään kolmen kuukauden ajan kerran viikossa. Jos ALAT-arvo nousee yli normaaliarvojen ylärajan tai kaksinkertaiseksi potilaan lähtötilanteen arvoihin nähden, on harkittava kortikosteroidihoidon purkua sekä ihmisen hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden tutkimista (ks. kohta 4.4 Maksan toiminta ja hyytymistekijän IX seuranta). Transaminaasien säännöllistä jatkoseurantaa suositellaan kaikkien niiden potilaiden osalta, joiden maksaentsyymien pitoisuudet kohoavat, kunnes maksaentsyymien pitoisuudet korjautuvat lähtötilanteen arvoihin.

Etranakogeenidetsaparvoveekin turvallisuutta potilaille, joilla on vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien kirroosi, vaikea-asteinen maksafibroosi (esim. METAVIR [Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis] -luokitukseen 3 viittaava tai sitä vastaava tai maksan elastografian (FibroScan) pisteet  $\geq 9$  kPa) tai huonossa hoitotasapainossa oleva B- ja C-hepatiitti, ei ole tutkittu (ks. kohdat 4.3 ja 5.2).

#### Hyytymistekijä IX:n määritykset

Hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden testitulokset ovat kromogeeniseen substraattiin perustuvalla määrityksellä (chromogenic substrate assay, CSA) mitattuna pienemmät kuin yksivaiheisella hyytymismäärityksellä mitattuna.

Kliinisissä tutkimuksissa annoksen jälkeen kromogeeniseen substraattiin perustuvalla määrityksellä mitatun hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden arvot olivat pienemmät, ja hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden kromogeeniseen substraattiin perustuvan määrityksen ja yksivaiheisen hyytymismäärityksen välinen keskimääräinen suhdeluku oli 0,408–0,547 (ks. kohta 5.1).

#### Maksan toiminta ja hyytymistekijä IX:n seuranta

Hemgenix-valmisteen annon jälkeisten kolmen kuukauden aikana maksan ja hyytymistekijä IX:n seurannan tarkoituksena on havaita ALAT-arvon suureneminen, johon voi liittyä hyytymistekijä IX:n vähentynyt aktiivisuus, mikä voi osoittaa kortikosteroidihoidon aloittamisen tarpeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Annon jälkeisten kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen maksan ja hyytymistekijä IX:n seurannassa arvioidaan rutiiniluonteisesti maksan kuntoa ja verenvuotoriskiä.

Maksan lähtötilanteen kunto on tutkittava (mukaan lukien maksan toimintakokeet 3 kuukautta edeltävästi ja äskettäisen fibroosin tutkiminen joko kuvantamisella, kuten ultraäänitutkimuksella, elastografialla tai laboratoriotutkimuksilla 6 kuukauden kuluessa) ennen Hemgenix-valmisteen antamista. Harkitse vähintään kahta ALAT-määritystä ennen valmisteen antamista tai käytä aiempien ALAT-määritysten keskiarvoa (esim. 4 kuukauden kuluessa) potilaan lähtötilanteen ALAT-arvon määrittämiseksi. Maksan toiminta suositellaan arvioimaan moniammatillisesti siten, että mukana on maksasairauksien erikoislääkäri säätämässä seurantaan parhaalla tavalla yksilöllisesti potilaan voinnin mukaan.

Maksakokeisiin suositellaan käyttämään (mahdollisuuksien mukaan) samaa laboratoriota sekä lähtötilanteessa että seurannassa ajan mittaan, etenkin tehtäessä päätöksiä kortikosteroidihoidon aikana, jotta minimoidaan laboratorioden välisen vaihtelun vaikutus.

Potilaan ALAT-arvoa ja hyytymistekijä IX:n aktiivisuutta pitää seurata valmisteen annon jälkeen taulukon 1 mukaisesti. ALAT-arvojen seurantaan pitää ALAT-tulosten tulkinnan helpottamiseksi kuulua ASAT-arvojen ja kreatiiniinaasiarvojen (CK) seuranta, jotta voitaisiin sulkea pois muut syyt ALAT-arvojen kohoamiseen (mukaan lukien mahdollisesti maksatoksiset lääkevalmisteet tai lääkeaineet, alkoholin käyttö tai rasittava liikunta). Kortikosteroidihoito voi olla aiheellinen potilaan ALAT-arvojen kohoamisen perusteella (ks. Kortikosteroidihoito). Kortikosteroidihoidon purkamisen aikana suositellaan seurantaan viikoittain ja kliinisen tarpeen mukaan.

Hoitavan lääkärin pitää varmistaa, että potilailla on valmisteen annon jälkeen mahdollisuus maksan laboratorioparametrien ja hyytymistekijä IX:n tiheään seurantaan.

#### **Taulukko 1. Maksan toiminta ja hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden seuranta**

	<b>Määritykset</b>	<b>Ajankohta</b>	<b>Seurannan tiheys<sup>a</sup></b>
<b>Ennen valmisteen antoa</b>	Maksan toimintakokeet	3 kuukauden kuluessa ennen infuusiota	Lähtötilanteen määrittäminen
	Äskettäisen fibroosin tutkiminen	6 kuukauden kuluessa ennen infuusiota	
		Ensimmäiset 3 kuukautta	Viikoittain

<b>Valmisteen annon jälkeen</b>	ALAT <sup>b</sup> ja hyytymistekijä IX:n aktiivisuus	Kuukaudet 4–12 (1. vuosi)	3 kuukauden välein
		2. vuosi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 kuukauden välein, jos potilaan hyytymistekijä IX:n aktiivisuus on &gt; 5 IU/dl (ks. Hyytymistekijä IX:n määritykset)</li> <li>• Harkitse tiheämpää seuranta, jos potilaan hyytymistekijä IX:n aktiivisuus on ≤ 5 IU/dl, ja huomioi hyytymistekijä IX:n pitoisuuden säilyminen ja havainnot verenvuodosta.</li> </ul>
		2. vuoden jälkeen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 kuukauden välein, jos potilaan hyytymistekijä IX:n aktiivisuus on &gt; 5 IU/dl (ks. Hyytymistekijä IX:n määritykset)</li> <li>• Harkitse tiheämpää seuranta, jos potilaan hyytymistekijä IX:n aktiivisuus on ≤ 5 IU/dl, ja huomioi hyytymistekijä IX:n pitoisuuden säilyminen ja havainnot verenvuodosta.</li> </ul>

<sup>a</sup> Kortikosteroidihoidon purkamisen aikana suositellaan seuranta viikoittain tai kliinisen tarpeen mukaan. Seurantatiheyden säätäminen voi myös olla aiheellista yksilöllisen tilanteen mukaan.

<sup>b</sup> ALAT-arvojen seurantaan pitää kuulua ASAT-arvojen ja kreatiinikinaasiarvojen (CK) seuranta, jotta suljetaan pois muut syyt ALAT-arvojen kohoamiseen (mukaan lukien mahdollisesti maksatoksiset lääkitykset tai lääkeaineet, alkoholin käyttö tai rasittava liikunta).

Jos potilas siirtyy takaisin estohoitoon hyytymistekijä IX -konsentraatilla / hemostaattisilla lääkeaineilla hemostaasin saamiseksi hoitotasapainoon, harkitse seuraavaa seuranta ja hoitoa kyseisiä lääkeaineita koskevien ohjeiden mukaisesti. Vuosittaiseen terveystarkastukseen pitää sisältyä maksantoimintakokeet.

#### Kortikosteroidihoito

Etranakogeenidetsaparvoveekin annon jälkeen ilmenee immuunivaste AAV5:n kapsidiproteiinille. Se saattaa joissakin tapauksissa johtaa maksan transaminaasien pitoisuuksien kohoamiseen (hypertransaminasemia) (ks. edellä ja kohta 4.8). Jos ALAT-arvo kohoaa yli normaaliarvojen ylärajan tai kaksinkertaiseksi potilaan lähtötilanteen arvoon verrattuna 3 kuukauden kuluessa annoksen jälkeen, immuunivasteen vaimentamiseksi pitää harkita kortikosteroidihoitoa esim. aloittamalla suun kautta otettava prednisoloni- tai prednisonihoito annoksella 60 mg/vrk (ks. taulukko 2).

ALAT-arvon kohoamisen mahdollisia vaihtoehtoisia syitä, mukaan lukien mahdollisesti maksatoksisia lääkevalmisteita tai lääkeaineita, alkoholin käyttöä tai rasittavaa liikuntaa, suositellaan myös arvioimaan. ALAT-arvojen testaamista uudelleen 24–48 tunnin kuluessa, jos se on kliinisesti aiheellista, ja lisätestejä pitää harkita muiden syiden sulkemiseksi pois.

## Taulukko 2. ALAT-arvojen kohoamiseen suositeltu prednisolonihoito:

Aika	Prednisoloniannos suun kautta (mg/vrk)*
1. viikko	60
2. viikko	40
3. viikko	30
4. viikko	30
Ylläpitoannos, kunnes ALAT-arvo korjautuu lähtötasoon	20
Hoidon purkaminen lähtötason saavuttamisen jälkeen	Pienennä päivittäistä annosta 5 mg viikossa

\*Prednisolonia vastaavia lääkevalmisteita voidaan myös käyttää. Jos prednisolonihoito epäonnistuu tai on vasta-aiheista, voidaan harkita myös immunosuppressiivista yhdistelmähoitoa tai muiden immunosuppressiivisten hoitojen käyttöä (ks. kohta 4.5). Lisäksi suositellaan moniammatillista konsultaatiota, jossa on mukana maksasairauksien erikoislääkäri, jotta vaihtoehtoa kortikosteroideille ja potilaan voinnin yksilöllistä seurantaa voidaan säätää parhaalla tavalla.

### Tromboembolisten tapahtumien riski

B-hemofiliapotilailla on keskiväestöön verrattuna pienempi tromboembolisten tapahtumien (esim. keuhkotromboemolian tai syvän laskimotromboosin) mahdollisuus synnynnäisesti puutteellisen hyyttymiskaskadin vuoksi. B-hemofilian oireiden lievittäminen hyyttymistekijä IX:n aktiivisuutta korjaamalla voi altistaa potilaan tromboemolian mahdolliselle riskille, kuten hemofiliaa sairastamattomassa keskiväestössä on havaittu.

B-hemofiliaa sairastavilla potilailla, jolla on ennestään tromboembolisten tapahtumien riskitekijöitä, kuten anamneesissa kardiovaskulaarinen tai kardiometabolinen sairaus, arterioskleroosi, hypertensio, diabetes, korkea ikä, tromboogeenisuuden mahdollinen riski voi olla suurempi.

Kliinisissä etranakogeenidetsaparveekkitutkimuksissa ei raportoitu hoitoon liittyviä tromboembolisia tapahtumia (ks. kohta 5.1). Myöskään hyyttymistekijä IX:n suprafysiologista aktiivisuutta ei havaittu.

### Siirtogeenisen DNA:n siemennesteeseen siirtymiseen liittyvät raskaudenehkäisytoimenpiteet

Miespotilaille pitää kertoa, että potilaan tai hänen naiskumppaninsa, joka voi tulla raskaaksi, on käytettävä ehkäisyä (ks. kohta 4.6).

### Veren, elinten, kudosten ja solujen luovuttaminen

Hemgenix-hoitoa saavat potilaat eivät saa luovuttaa verta eivätkä elimiä, kudoksia tai soluja transplantaatiota varten. Tämä tieto kerrotaan myös potilaskortissa, joka on annettava potilaalle hoidon jälkeen.

### Immuunipuutteiset potilaat

Kliinisiin etranakogeenidetsaparveekkitutkimuksiin ei otettu mukaan immuunipuutteisia potilaita, mukaan lukien etranakogeenidetsaparveekki-infuusiota edeltävien 30 päivän aikana immunosuppressiivista hoitoa saaneita potilaita. Tämän lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa tälle potilasryhmälle ei ole varmistettu. Valmisteen käyttö immuunipuutteisille potilaille perustuu terveydenhuollon ammattilaisen harkintaan, missä huomioidaan potilaan yleiskunto ja mahdollinen kortikosteroidien käyttö etranakogeenidetsaparveekkihoidon jälkeen.

### HIV-positiiviset potilaat

Hyvässä hoitotasapainossa olevaa HIV-infektiota sairastavien potilaiden etranakogeenidetsaparveekkihoidosta on vähän kliinisiä tietoja (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Kliinisissä etranakogeenidetsaparvoveekkitutkimuksissa ei varmistettu turvallisuutta ja tehoa HIV-infektiota sairastaville potilaille, joiden infektio ei ole viruslääkityksellä hoitotasapainossa, minkä osoittaa CD4+-määrä  $\leq 200$ /mikrol (ks. kohta 4.3).

#### Aktiivisia tai huonossa hoitotasapainossa olevia kroonisia infektioita sairastavat potilaat

Etranakogeenidetsaparvoveekin antamisesta potilaille, joilla on akuutteja infektioita (kuten akuutteja hengitystieinfektioita tai akuutti hepatiitti) tai huonossa hoitotasapainossa olevia kroonisia infektioita (kuten aktiivinen krooninen B-hepatiitti), ei ole kliinistä kokemusta. Tällaiset akuutit tai huonossa hoitotasapainossa olevat infektiot voivat vaikuttaa Hemgenix-hoitoon saatavaan vasteeseen ja vähentää hoidon tehoa ja/tai aiheuttaa haittavaikutuksia. Hemgenix-hoito on vasta-aiheista potilaille, joilla on tällaisia infektioita (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalla on akuutin tai huonossa hoitotasapainossa olevien kroonisten aktiivisten infektioiden oireita tai löydöksiä, Hemgenix-hoitoa on siirrettävä myöhemmäksi, kunnes infektio on parantunut tai on hoitotasapainossa.

#### Potilaat, joilla on hyytymistekijä IX:n vasta-aineita, hyytymistekijä IX:n vasta-aineiden kehittymisen seuranta

Etranakogeenidetsaparvoveekin annosta potilaille, joilla on tai on ollut hyytymistekijä IX:n vasta-aineita, ei ole kliinistä kokemusta. Ei tiedetä, voivatko potilaalle jo ennestään kehittyneet hyytymistekijä IX:n vasta-aineet vaikuttaa tai missä määrin ne voivat vaikuttaa Hemgenix-valmisteen turvallisuuteen ja tehoon. Hemgenix-hoito ei ole tarkoitettu potilaille, joilla on anamneesissa hyytymistekijä IX:n vasta-aineita (ks. kohta 4.1).

Kliinisissä etranakogeenidetsaparvoveekkitutkimuksissa potilailla ei ollut lähtötilanteessa havaittavissa olleita hyytymistekijä IX:n vasta-aineita, eikä hoidon jälkeen havaittu etranakogeenidetsaparvoveekin vasta-aineiden kehittymistä (ks. kohta 5.1).

Potilaita pitää seurata Hemgenix-valmisteen annon jälkeen hyytymistekijä IX:n vasta-aineiden kehittymisen havaitsemiseksi soveltuvien kliinisten havaintojen ja laboratoriokokeiden avulla.

#### Hyytymistekijä IX -konsentraattien tai hemostaattisten lääkeaineiden käyttö etranakogeenidetsaparvoveekkihoidon jälkeen

Etranakogeenidetsaparvoveekin annon jälkeen:

- Hyytymistekijä IX -konsentraatteja / hemostaattisia lääkeaineita voidaan käyttää invasiivisten toimenpiteiden, leikkausten, trauman tai verenvuotojen yhteydessä hemofiliaa koskevien voimassa olevien hoito-ohjeistojen mukaisesti ja potilaan senhetkisen hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden perusteella.
- Jos potilaan hyytymistekijä IX:n aktiivisuus on jatkuvasti alle 5 IU/dl ja potilaalla on ollut toistuvia spontaaneja verenvuotoepisodeja, lääkärin pitää harkita hyytymistekijä IX -konsentraattien käyttöä hemofiliaa koskevien voimassa olevien hoito-ohjeistojen mukaisesti tällaisten episodien minimoimiseksi. Kohdenivelet pitää hoitaa oleellisten hoito-ohjeistojen mukaisesti.

#### Uusintahito ja vaikutus muihin AAV-välitteisiin hoitoihin

Tällä hetkellä ei tiedetä, voidaanko Hemgenix-hoito uusia ja millä ehdoin tai missä määrin kehittyneillä endogeenisillä ristireagoivilla vasta-aineilla voi olla yhteisvaikutuksia muissa geenihoidoissa käytettävien AAV-vektorien kapsidien kanssa, mikä voisi vaikuttaa niiden hoitotehoon (ks. kohta 4.4 edellä).

#### Vektorin integraatiosta aiheutuva syöpäriski

Integraatiokohtaa analysoitiin kliinisissä tutkimuksissa yhdeltä Hemgenix-hoitoa saaneelta potilaalta saaduista maksanäytteistä. Näytteet oli kerätty vuosi annoksen jälkeen. Kaikissa näytteissä havaittiin vektorin integraatio ihmisen genomien DNA:han.

Yksittäisten integroitumiseen liittyvien tapahtumien kliinistä merkitystä ei toistaiseksi tiedetä. Se on kuitenkin todettu, että yksittäinen integraatio ihmisen genomiin voi osaltaan lisätä syövän riskiä.

Kliinisissä tutkimuksissa etranakogeenidetsaparvoveekkihoidon yhteydessä ei tunnistettu syöpiä (ks. kohdat 5.1 ja 5.3). Jos jokin syöpä ilmenee, potilasta hoitavan terveydenhuollon ammattilaisen pitää ottaa yhteyttä myyntiluvan haltijaan saadakseen ohjeita näytteiden ottamiseksi potilaalta, jotta vektorin integroitumisen mahdollisuus voidaan tutkia ja integraatiokohta voidaan analysoida.

Jos potilaalla on ennestään hepatosellulaarisen karsinooman riskitekijöitä (kuten maksafibroosi, C- tai B-hepatiitti, rasvamaksatauti), säännöllisiä maksan ultraääniseulontoja sekä alfafetoproteiinipitoisuuden (AFP) kohoamisen säännöllistä seuranta (esim. vuosittain) suositellaan vähintään 5 vuoden ajan Hemgenix-valmisteen annon jälkeen (ks. myös kohta 4.3).

### Pitkäaikaisseuranta

Potilaiden oletetaan osallistuvan seurantatutkimukseen, jossa hemofiliapotilaita seurataan 15 vuoden ajan Hemgenix-geenihoidon pitkäaikaisen turvallisuuden ja tehon varmistamiseksi.

### Natrium- ja kaliumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää 35,2 mg natriumia per injektiopullo, mikä vastaa 1,8 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Potilaan käyttämät lääkitykset pitää tarkistaa ennen etranakogeenidetsaparvoveekin antamista, jotta selvitetään, pitääkö lääkityksiä muuttaa tässä kohdassa kuvattujen oletettavien yhteisvaikutusten estämiseksi.

Potilaiden samanaikaisia lääkityksiä pitää seurata etranakogeenidetsaparvoveekin antamisen jälkeen, etenkin ensimmäisen vuoden aikana, ja samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden muutostarvetta pitää arvioida potilaan maksan kunnan ja riskin perusteella. Kun uusi lääkitys aloitetaan, ALAT-arvoa ja hyytymistekijä IX:n aktiivisuutta suositellaan seuraamaan tarkoin (esim. ensimmäisen kuukauden ajan viikoittain tai joka toinen viikko), jotta arvioidaan mahdollisia vaikutuksia kumpaankin pitoisuuteen.

Yhteisvaikutustutkimuksia *in vivo* ei ole tehty.

### Maksatoksiset lääkevalmisteet tai lääkeaineet

Tämän lääkevalmisteen käytöstä potilaille, jotka saavat maksatoksisia lääkityksiä tai käyttävät maksatoksisia aineita, on vähän kokemusta. Etranakogeenidetsaparvoveekin turvallisuutta ja tehoa näissä tilanteissa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.4).

Ennen kuin etranakogeenidetsaparvoveekkiä annetaan potilaille, jotka saavat mahdollisesti maksatoksisia lääkevalmisteita tai käyttävät muita maksatoksisia aineita (mukaan lukien alkoholia, mahdollisesti maksatoksisia rohdosvalmisteita ja ravintolisiä), ja päätettäessä näiden aineiden käytön soveltuvuudesta etranakogeenidetsaparvoveekkihoidon jälkeen lääkärin pitää ottaa huomioon, että ne voivat heikentää etranakogeenidetsaparvoveekin tehoa ja lisätä vakavampien maksareaktioiden riskiä etenkin ensimmäisenä vuotena etranakogeenidetsaparvoveekin annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

## Yhteisvaikutukset aineiden kanssa, jotka voivat pienentää tai suurentaa kortikosteroidipitoisuutta plasmassa

Aineet, jotka voivat pienentää tai suurentaa kortikosteroidipitoisuutta plasmassa (esim. aineet, jotka indusoivat tai estävät sytokromi P450 3A4 -entsyymiä), voivat heikentää kortikosteroidihoidon tehoa tai lisätä sen haittavaikutuksia (ks. kohta 4.4).

## Rokotukset

Varmista ennen etranakogeenidetsaparvoveekki-infuusiota, että potilaan rokotukset ovat ajan tasalla. Potilaan rokotusohjelmaa voi olla tarpeen säätää samanaikaisen immuunivastetta muuntavan hoidon mukaan (ks. kohta 4.4). Potilaille ei saa antaa eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita immuunivastetta muuntavan hoidon aikana.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Varsinaisia hedelmällisyyttä / alkioita ja sikiöitä koskevia eläinkokeita ei ole tehty sen varmistamiseksi, voiko valmisteen käyttö naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ja raskauden aikana olla haitallista vastasyntyneelle lapselle (virusvektorin teoreettinen integroitumisriski sikiön soluihin vertikaalisen transmission kautta).

Tietoja ei ole saatavilla ehkäisyn spesifisen keston suosittelemiseksi naisille, jotka voivat tulla raskaaksi. Näin ollen Hemgenix-valmistetta ei suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi.

### Ehkäisy annettaessa valmistetta miehille

Kliinisissä tutkimuksissa siemennesteessä oli ohimenevästi havaittavissa siirtogeenistä DNA:ta etranakogeenidetsaparvoveekin annon jälkeen (ks. kohta 5.2).

Potilaan, jotka voi lisääntyä, ja hänen naiskumppaninsa, joka voi tulla raskaaksi, on ehkäistävä raskaus tai siirrettävä raskauden alkamista myöhemmäksi käyttämällä estemenetelmää 12 kuukauden ajan etranakogeenidetsaparvoveekin annon jälkeen.

Hemgenix-hoitoa saaneet miehet eivät saa luovuttaa siemennestettä, jotta minimoidaan isän ituradan kautta siirtymisen mahdollinen riski (ks. kohta 4.4).

### Raskaus

Tämän lääkevalmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole kokemusta. Hemgenix-valmisteella ei ole tehty lisääntymistä koskevia eläinkokeita. Ei tiedetä, voiko tämä lääkevalmiste vahingoittaa sikiötä, kun valmistetta annetaan raskaana olevalle naisille. Ei myöskään tiedetä, voiko valmiste vaikuttaa lisääntymiskykyyn. Hemgenix-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö etranakogeenidetsaparvoveekki ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Hemgenix-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

Vaikutuksia miehen hedelmällisyyteen on tutkittu hiirillä tehdyissä eläinkokeissa. Vaikutuksia hedelmällisyyteen ei havaittu (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Etranakogeenidetsaparvoveekki-infuusiolla voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Pian etranakogeenidetsaparvoveekin annon jälkeen on ilmennyt mahdollisia

haittavaikutuksia, kuten ohimenevää heitehuimausta, uupumusta ja päänsärkyä, joten potilaita pitää kehottaa olemaan varovaisia ajaessaan moottoriajoneuvoa ja käyttäessään koneita, kunnes he ovat varmoja, ettei tästä lääkevalmisteesta aiheudu heille haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä etranakogeenidetsaparveekkitutkimuksissa yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky (hyvin yleinen; 31,6 %:lla potilaista), ALAT-arvon kohoaminen (hyvin yleinen; 22,8 %:lla potilaista), ASAT-arvon kohoaminen (hyvin yleinen; 17,5 %:lla potilaista) ja influenssan kaltainen sairaus (hyvin yleinen; 14 %:lla potilaista).

##### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 3 esitetään yleiskatsaus kliinisissä etranakogeenidetsaparveekkitutkimuksissa 57 potilaalla esiintyneisiin haittavaikutuksiin. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja esiintyvyyden mukaan. Haittavaikutukset luetellaan seuraavan esiintyvyyden mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

#### **Taulukko 3. Kliinisissä etranakogeenidetsaparveekkitutkimuksissa havaitut haittavaikutukset**

<b>MedDRA-elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutus (Preferred term -termi)</b>	<b>Esiintyvyys potilasta kohden</b>
Hermosto	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Heitehuimaus	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Influenssan kaltainen sairaus	Hyvin yleinen
	Väsymys, huonovointisuus	Yleinen
Tutkimukset	Suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus, suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus, suurentunut C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus	Hyvin yleinen
	Suurentunut veren kreatiiniinipitoisuus, suurentunut veren bilirubiinipitoisuus	Yleinen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioon liittyvät reaktiot (yliherkkyys, infuusiokohdan reaktiot, heitehuimaus, silmien kutina, punastuminen, ylävatsakipu, urtikaria, epämukavat tuntemukset rintakehässä, kuume)	Hyvin yleinen*

\*Yhdistettyjen infuusioon liittyvien reaktioiden samankaltaisten lääketieteellisten käsitteiden esiintyvyyttä koskevat tulokset. Yksittäisiä infuusioreaktioita ilmeni 1–2 tutkittavalla, ja yleisyys oli yleinen (ilmaantuvuus 1,8–3,5 %).

##### Poikkeavuudet maksan laboratorioarvoissa

Taulukossa 4 kuvataan Hemgenix-valmisteen antamisen jälkeiset poikkeavuudet maksan laboratorioarvoissa. ALAT-arvon suurenemista selvitetään edelleen, koska siihen saattaa liittyä heikompi hyytymistekijä IX:n aktiivisuus ja koska se voi osoittaa tarpeen aloittaa kortikosteroidihoito (ks. kohta 4.4).

**Taulukko 4. Poikkeavuudet maksan laboratorioarvoissa potilailla, jotka saivat kliinisissä tutkimuksissa etranakogeenidetsaparvoveekkia  $2 \times 10^{13}$  genomikopiota/kg**

Laboratorioparametrin suureneminen <sup>a</sup>	Potilaiden lukumäärä (%) N = 57
<b>ALAT-arvon suureneminen &gt; ULN<sup>b</sup></b>	<b>23 (40,4 %)</b>
> ULN – 3,0 x ULN <sup>c</sup>	17 (29,8 %)
> 3,0–5,0 x ULN <sup>d</sup>	1 (1,8 %)
> 5,0–20,0 x ULN <sup>e</sup>	1 (1,8 %)
<b>ASAT-arvon suureneminen &gt; ULN<sup>b</sup></b>	<b>24 (42,1 %)</b>
> ULN – 3,0 x ULN <sup>c</sup>	19 (33,3 %)
> 3,0–5,0 x ULN <sup>d</sup>	4 (7,0 %)
<b>Bilirubiinipitoisuuden suureneminen &gt; ULN<sup>b</sup></b>	<b>14 (24,6 %)</b>
> ULN – 1,5 x ULN <sup>c</sup>	12 (21,1 %)

Lyhenteet: ULN = viitearvojen yläraja (Upper Limit of Normal); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

<sup>a</sup>Esitetty korkeimmat CTCAE-kriteerien mukaiset vaikeusasteet annoksen jälkeen

<sup>b</sup>Kaikki potilaat, joiden laboratorioarvojen poikkeavuus oli > ULN, eivät saavuttaneet CTCAE-kriteerien 1. astetta kohonneiden lähtötilanteen arvojen vuoksi

<sup>c</sup>CTCAE-kriteerien 1. aste

<sup>d</sup>CTCAE-kriteerien 2. aste

<sup>e</sup>CTCAE-kriteerien 3. aste

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Infuusioon liittyvät reaktiot

Kliinisissä etranakogeenidetsaparvoveekkitutkimuksissa on havaittu vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita infuusioon liittyviä reaktioita 7 tutkittavalla 57:stä (12,3 %). Infuusio keskeytettiin tilapäisesti 3 potilaalla, ja sitä jatkettiin hitaammalla infuusionopeudella antihistamiini- ja/tai kortikosteroidihoidon yhteydessä. Yhden potilaan infuusio lopetettiin eikä sitä aloitettu uudelleen (ks. kohta 5.1).

##### Immuunivälitteinen hypertransaminasemia

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin hoidon aikana ilmenneenä haittavaikutuksena ALAT-arvon suurenemista 13 potilaalla 57:stä (22,8 %). ALAT-arvojen kohoamisen alkaminen vaihteli 22 päivästä 787 päivään annoksen jälkeen. Yhdeksän potilasta 13:sta, joilla ALAT-arvot kohosivat, sai kortikosteroidikuurin asteittain pienenevinä annoksina. Kortikosteroidihoidon keskimääräinen kesto näillä potilailla oli 81,4 päivää. Yhdeksällä potilaalla 13:sta, joilla ALAT-arvot kohosivat, havaittiin myös ASAT-arvojen kohoamista. Mikään hoidon aikana haittavaikutuksena ilmenneistä kohonneista ALAT-arvoista ei ollut vakava, ja ne korjautuivat 3–127 päivän kuluessa.

##### Immunogeenisuus

Kliinisissä etranakogeenidetsaparvoveekkitutkimuksissa ei havaittu hyytymistekijä IX:n vasta-aineiden kehittymistä.

Kaikilla etranakogeenidetsaparvoveekkihoitoa saaneilla potilailla havaittiin odotettu pitkäkestoinen humoraalinen immuunivaste infusoidulle AAV5-kapsidille. AAV5:n vasta-ainepitoisuudet kohosivat yli kvantifioinnin ylärajan 1:8748 kolmanteen annoksen jälkeiseen viikkoon mennessä ja ne pysyivät koholla kvantifioinnin ylärajan yläpuolella, mikä mitattiin kuukauden 24 aikapisteessä annoksen jälkeen.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

Etranakogeenidetsaparvoveekkiyliannostuksesta ei ole kliinisiä tutkimustietoja.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ei vielä määritetty, ATC-koodi: ei vielä määritetty

#### Vaikutusmekanismi

Etranakogeenidetsaparvoveekki on geenihoidoivalmiste, joka on kehitetty viemään kopio ihmisen hyytymistekijä IX:ää koodaavasta DNA-sekvenssistä maksasoluihin ja kohdentumaan B-hemofiliasairauden juurisyhyyn. Etranakogeenidetsaparvoveekki koostuu ihmisen hyytymistekijä IX:n Padua-gain-of-function-variantin (hFIXco-Padua) kodonioptimoidusta koodaavasta DNA-sekvenssistä, joka on maksaspesifisen LP1-promoottorin ohjauksessa ja kapseloitu replikoitumiskyvyttömään rekombinanttiin adenoassosioituun serotyypin 5 virusvektoriin (AAV5) (ks. kohta 2.1). Laskimoon annetun kertainfuusion jälkeen etranakogeenidetsaparvoveekki kohdentuu ensisijaisesti maksasoluihin, missä vektori-DNA on lähes yksinomaan episomaalisessa muodossa (ks. kohta 5.3 jäljempänä). Transduktion jälkeen etranakogeenidetsaparvoveekki ohjaa hyytymistekijä IX:n Padua-proteiinin pitkäaikaista maksaspesifistä ilmentymistä. Sen tuloksena etranakogeenidetsaparvoveekki parantaa osittain tai täysin B-hemofiliaa sairastavien potilaiden verenkierrossa hyytymistekijä IX:n prokoagulantin aktiivisuuden puutoksen.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Etranakogeenidetsaparvoveekin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa prospektiivisessä, avoimessa, yhden hoitohaaran kerta-annostutkimuksessa, joista vaihe 2b tehtiin Yhdysvalloissa ja vaihe 3 oli monikansallinen Yhdysvalloissa, Isossa-Britanniassa ja Euroopan unionissa tehty tutkimus. Kumpaankin tutkimukseen otettiin mukaan aikuisia miespotilaita (painon vaihteluväli: 58–169 kg), joilla oli kohtalaisen vaikea tai vaikea B-hemofilia (hyytymistekijä IX:n aktiivisuus  $\leq 2\%$ ; N = 3 vaiheessa 2b ja N = 54 vaiheessa 3) ja jotka saivat etranakogeenidetsaparvoveekkiä laskimoon painoon perustuvan kerta-annoksen  $2 \times 10^{13}$  genomikopiota/kg, minkä jälkeen he siirtyivät 5 vuoden seurantajaksoon.

Vaiheen 3 pivotaalitutkimuksessa yhteensä N = 54 miespotilasta, jotka olivat tutkimukseen mukaan tullessaan iältään 19–75 vuotta ( $\geq 18$ -  $< 65$ -vuotiaiden n = 47;  $\geq 65$ -vuotiaiden n = 7) ja joilla oli kohtalaisen vaikea tai vaikea B-hemofilia, oli mukana koko  $\geq 6$  kuukauden havainnoivan aloitusvaiheen (lead-in) ajan. He saivat siinä tavanomaista rutiiniestohoitoa hyytymistekijä IX:llä, minkä jälkeen potilaat saivat laskimoon kerta-annoksen etranakogeenidetsaparvoveekkiä. Hoidon jälkeisiä seurantakäyntejä tehtiin säännöllisesti, ja 53 potilasta 54 potilaasta oli mukana vähintään 18 kuukauden seurannan loppuun saakka. Yksi seulonnassa iältään 75-vuotias potilas kuoli sydänperäisen sokin seurauksena kuukauden 15 aikapisteessä annoksen jälkeen; vahvistettiin, ettei tapahtuma liittynyt hoitoon. Muut 53 potilasta 54 potilaasta jatkoivat seurantaa yhteensä 5 vuoden ajan annoksen jälkeen. Näistä yksi potilas sai osittaisen etranakogeenidetsaparvoveekkiannoksen (10 %) infuusion aikana ilmenneen infuusioreaktion vuoksi. Kaikki potilaat saivat ennen etranakogeenidetsaparvoveekin antoa estohoitona hyytymistekijä IX:n korvaushoitoa. 21 potilaalla 54 potilaasta (38,9 %) potilailla oli lähtötilanteessa ennestään AAV5:ttä neutraloivia vasta-aineita.

Vaiheen 3 tutkimuksen ensisijainen tehon tavoite oli arvioida vuosittaisten verenvuotojen vähenemistä annoksen jälkeisten kuukausien 7 ja 18 välillä eli sen jälkeen, kun vakaa hyytymistekijä IX:n ilmentyminen oli saatu aikaan kuukauteen 6 mennessä annoksen jälkeen, mitä verrattiin havainnoivaan aloitusjaksoon. Tämän vuoksi kaikki verenvuotoepisodit huomioitiin tutkijan arviosta riippumatta. Tehon tulokset osoittivat etranakogeenidetsaparvoveekin paremmuuden verrattuna jatkuvaan rutiiniestohoitoon hyytymistekijä IX:llä (ks. taulukko 5).

**Taulukko 5. Verenvuototapahtumat ja vuosittaiset verenvuotojen määrät**

<b>Lukumäärä</b>	<b>≥ 6 kuukauden aloitusjakso FAS (N = 54)</b>	<b>7–18 kuukautta annoksen jälkeen FAS (N = 54)</b>	<b>≥ 6 kuukauden aloitusjakso (N = 53)***</b>	<b>7–18 kuukautta annoksen jälkeen (N = 53)***</b>
Potilaita (lkm), joilla verenvuotoja	40 (74,1 %)	20 (37,0 %)	40 (75,5 %)	19 (35,8 %)
Potilaita (lkm), joilla ei yhtään verenvuotoa	14 (25,9 %)	34 (63,0 %)	13 (24,5 %)	34 (64,2 %)
Verenvuotojen lukumäärä	136	54	136	49
Verenvuototapahtumia per henkilövuotta (lkm)	33,12	49,78		
Korjattu* vuosittaisten verenvuotojen määrä** (95 %:n luottamusväli) minkä tahansa verenvuotojen osalta	4,19 (3,22; 5,45)	1,51 (0,81; 2,82)	3,89 (2,93; 5,16)	1,07 (0,63; 1,82)
Vuosittaisten verenvuotojen vähenemä (aloitusjaksosta hoidon jälkeen) kaksitahoinen Waldin testiin perustuva 95 %:n luottamusväli yksitahoinen p-arvo****	-	64 %  (36 %; 80 %)  0,0002		72 %  (57 %; 83 %)  p < 0,0001
Potilaita (lkm), joilla vaikeasteisia verenvuotoja	10 (18,5 %)	7 (13 %)	-	-
Potilaita (lkm), joilla hyvin vaikeasteisia verenvuotoja	3 (5,6 %)	2 (3,7 %)	-	-
Spontaani verenvuotojen korjattu vuosittainen määrä yksitahoinen p-arvo	1,52	0,44  p = 0,0034	-	-
Nivelensisäisten verenvuotojen korjattu vuosittainen määrä yksitahoinen p-arvo	2,35	0,51  p < 0,0001	-	-
Traumaan liittyvien verenvuotojen korjattu vuosittainen määrä yksitahoinen p-arvo	2,09	0,62  p < 0,0001	-	-

Lyhenteet FAS = koko analyysitietue, jossa mukana kaikki annoksen saaneet 54 potilasta

\* Korjattu vuosittainen verenvuotojen määrä: korjattu vuosittainen verenvuotojen määrä sekä vuosittaisen verenvuotojen määrän vertailu aloitusjakson (lead-in) ja hoidon jälkeisen jakson välillä arvioitiin tilastollisella mallinnuksella (eli tutkimuksen parittaisen asetelman huomioiva toistettujen mittausten yleistettyjen estimointiyhtälöiden negatiivinen binomiregressiomalli, jossa oli toisistaan eroavat keräysjaksot huomioiva offset-parametri; hoitajakso oli mukana kategorisena kovariaattina).

\*\*Vuosittainen verenvuotojen määrä mitattiin kuukaudesta 7 kuukauteen 18 etranakogeenidetsaparvevekki-infusion jälkeen, mikä varmisti sen, että tämä jakso edusti siirtogeenin aikaansaamaa hyytymistekijä IX:n ilmentymistä vakaassa tilassa.

\*\*\*Potilasjoukkoa koskevat tiedot sisältävät kaikki annoksen saaneet potilaat, lukuun ottamatta yhtä potilasta, jolla oli ennestään AAV5:ttä neutraloivien vasta-aineiden titteri 1:3212 ja joka ei saanut vastetta hoitoon eli hänellä ei todettu annoksen jälkeen hyytymistekijä IX:n ilmentymistä ja aktiivisuutta.

\*\*\*\* hoidonjälkeinen yksitahoinen p-arvo ≤ 0,025 / aloitusjakson yksitahoinen p-arvo < 1 katsottiin tilastollisesti merkitseväksi.

Etranakogeenidetsaparvovekkikerta-annoksen jälkeen havaittiin kliinisesti oleellista hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden lisääntymistä, mikä mitattiin yksivaiheisella (APTT:hen perustuvalla) määrittelyllä (ks. taulukko 6). Hyytymistekijä IX:n aktiivisuus mitattiin myös kromogeenisella määrittelyllä, ja tulokset olivat pienemmät kuin yksivaiheisen (APTT:hen perustuvan) määrittelyn tulokset ja kromogeenisen ja yksivaiheisen hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden keskimääräinen suhde kuukaudesta 6 kuukauteen 24 annoksen jälkeen oli 0,408–0,547.

**Taulukko 6. Kontaminoitumaton<sup>2</sup> hyytymistekijä IX:n aktiivisuus 6, 12, 18 ja 24 kuukauden aikapisteessä (FAS; yksivaiheinen [APTT:hen perustuva] määrittely)**

	Lähtötilanne <sup>1</sup> (N = 54) <sup>2</sup>	6 kuukautta annoksen jälkeen (N = 51) <sup>2</sup>	12 kuukautta annoksen jälkeen (N = 50) <sup>2</sup>	18 kuukautta annoksen jälkeen (N = 50) <sup>2</sup>	24 kuukautta annoksen jälkeen <sup>5</sup> (N = 50) <sup>2</sup>
Keskiarvo, % (keskihajonta)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,40)	36,66 (18,96)
Mediaani, % (min., maks.)	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)
Muutos lähtötilanteesta Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe) <sup>3</sup> 95 %:n luottamusväli yksitahoinen p-arvo <sup>4</sup>	Ei oleellinen	36,18 (2,432)	38,81 (2,442)	34,31 (2,444)	34,13 (2,325)
		31,41; 40,95 p < 0,0001	34,01; 43,60 p < 0,0001	29,52; 39,11 p < 0,0001	29,57; 38,69 p < 0,0001

Lyhenteet: APTT = aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika; FAS = koko analyysitietue, jossa mukana kaikki annoksen saaneet 54 potilasta; maks. = maksimi; min. = minimi.

<sup>1</sup>Lähtötilanne: hyytymistekijä IX:n lähtötilanteen aktiivisuus paikattiin tutkittavan B-hemofilian aiemmalla vaikeusasteella, joka on dokumentoitu tutkimuksen tietojenkeraulomakkeelle. Jos tutkittavalla oli dokumentoitu vaikea-asteinen hyytymistekijä IX:n puutos (hyytymistekijä IX:n pitoisuus plasmassa < 1 %), lähtötilanteen hyytymistekijä IX:n aktiivisuustasoksi paikattiin 1 %. Jos tutkittavalla oli dokumentoitu kohtalaisen vaikea-asteinen hyytymistekijä IX:n puutos (hyytymistekijä IX:n pitoisuus plasmassa ≥ 1 %, mutta ≤ 2 %), lähtötilanteen hyytymistekijä IX:n aktiivisuustasoksi paikattiin 2 %.

<sup>2</sup>Kontaminoitumaton: verinäytteet, jotka kerättiin 5 puoliintumisajan kuluessa eksogeenisen hyytymistekijä IX:n käytöstä, suljettiin pois. Kontaminoitumisesta päätettäessä huomioitiin eksogeenisen hyytymistekijä IX:n käytön ja verinäytteen oton päivämäärä ja kellonaika. Potilailla, joilla ei ollut hoidon jälkeen yhtään kontaminoitumatonta tulosta keskuslaboratoriosta, muutokseksi lähtötilanteesta määriteltiin tässä analyysissä nolla, ja lähtötilanteen jälkeisiksi arvoiksi asetettiin samat kuin kyseisen potilaan lähtötilanteen arvot. Lähtötilanteen hyytymistekijä IX paikattiin potilaan B-hemofilian aiemmalla vaikeusasteella, joka on dokumentoitu tutkimuksen tietojenkeraulomakkeelle. Koko analyysitietueessa oli mukana yksi potilas, joka sai vain 10 % suunnitellusta annoksesta, yksi potilas, joka kuoli kuukauteen 15 annoksen jälkeen siihen liittymättömän samanaikaisen sairauden vuoksi, yksi potilas, jolla AAV5:ttä neutraloivien vasta-aineiden titteri oli ennestään 1:3212 ja joka ei saanut vastetta hoitoon, sekä yksi potilas, jolla oli eksogeeniseen hyytymistekijä IX:ään liittyvä kontaminaatio. Potilasjoukon tiedoissa oli vastaavasti 54–50 potilasta, joiden näytteenotto oli kontaminoitumaton.

<sup>3</sup>Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe): toistuvien mittausten lineaarisella sekamallilla saatu keskiarvo, jossa käynti on kategorinen kovariaatti.

<sup>4</sup>Lähtötilannetta suurempi yksitahoinen p-arvo ≤ 0,025 hoidon jälkeen katsottiin tilastollisesti merkitseväksi.

<sup>5</sup>Kuukauden 24 osalta tiedot perustuivat *ad-hoc*-analyysiin eikä p-arvoa korjattu kerrannaisuuden suhteen.

Hyytymistekijä IX -proteiinin ilmentymisen alkaminen annoksen jälkeen oli havaittavissa viikolla 3 ensimmäisestä kontaminoitumattomasta mittauksesta. Hyytymistekijä IX -proteiinin kineettinen profiili hoidon jälkeisen jakson aikana oli yleisesti samankaltainen, vaikkakin vaihtelevampi, kuin hyytymistekijä IX:n aktiivisuus.

Säilyvyysanalyysissa hyytymistekijä IX:n aktiivisuus osoitti, että hyytymistekijä IX:n pitoisuudet olivat vakaat 6 kuukaudesta 24 kuukauteen saakka. Säilyvyysanalyysi osoitti, että hyytymistekijä IX:n aktiivisuus annoksen jälkeen oli etranakogeenidetsaparvoveekin käytössä samankaltainen kuin sen edeltäjällä, villityypin ihmisen hyytymistekijä IX:ää koodaavalla rAAV5-hFIX-geenihoidolla,

edeltävässä kliinisessä tutkimuksessa, jossa osoitettiin vakaa hyytymistekijä IX:n aktiivisuus annoksen jälkeen 6 kuukaudesta 5 vuoteen saakka (ks. kohta 5.3).

Vaikka potilailla, joilla oli ennestään AAV5:ttä neutraloivia vasta-aineita, hyytymistekijä IX:n keskimääräisen aktiivisuuden havaittiin olevan kaikkiaan numeerisesti pienempi, potilailla ennestään olleen AAV5:n vasta-ainetitterin ja 18 kuukauden aikapisteen hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden välillä ei todettu kliinisesti merkittävää korrelaatiota (ks. taulukko 7). Yhdellä potilaalla, jolla jo seulonnassa olemassa olleiden AAV5:n vasta-aineiden titteri oli 1:3212, ei havaittu vastetta etranakogeenidetsaparvoveekkihoitoon eikä hyytymistekijä IX:n ilmentymistä tai aktiivisuutta.

**Taulukko 7. Endogeenisen hyytymistekijä IX:n aktiivisuus annoksen jälkeen potilailla, joilla oli tai joilla ei ollut ennestään AAV5:ttä neutraloivia vasta-aineita (FAS; yksivaiheinen [APTT:hen perustuva] määrittäminen)**

	Potilaiden lukumäärä	Keskimääräinen hyytymistekijä IX:n aktiivisuus (%) (keskihajonta)	Hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden mediaani (%) (min., maks.)	Muutos lähtötilanteesta		
				Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe) <sup>†</sup>	95 %:n luottamusväli	yksitahoinen p-arvo
<b>Potilailla ennestään AAV5:ttä neutraloivia vasta-aineita</b>						
Lähtötilanne	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0; 2,0)	Ei oleellinen	Ei oleellinen	Ei oleellinen
Kuukausi 6	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2; 90,4)	30,79 (3,827)	23,26; 38,32	< 0,0001
Kuukausi 12	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5; 73,6)	31,59 (3,847)	24,02; 39,16	< 0,0001
Kuukausi 18	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3; 57,9)	26,83 (3,854)	19,24; 34,41	< 0,0001
Kuukausi 24	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1; 88,3)	28,35 (3,928)	20,62; 36,08	< 0,0001
<b>Potilaille ei ennestään AAV5:ttä neutraloivia vasta-aineita</b>						
Lähtötilanne	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0; 2,0)	Ei oleellinen	Ei oleellinen	Ei oleellinen
Kuukausi 6	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4; 97,1)	39,46 (3,172)	33,23; 45,69	< 0,0001
Kuukausi 12	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9; 113,0)	43,07 (3,176)	36,83; 49,31	< 0,0001
Kuukausi 18	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5; 122,9)	38,72 (3,172)	32,49; 44,95	< 0,0001
Kuukausi 24	33	38,55 (19,19)	35,40 (4,7; 99,2)	37,40 (2,933)	31,64; 43,16	< 0,0001

Lyhenteet FAS = koko analyysitietue, jossa mukana kaikki annoksen saaneet 54 potilasta; APTT = aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika; maks. = maksimi; min. = minimi.

<sup>†</sup> Pienimmän neliösumman keskiarvo (keskivirhe): toistuvien mittausten lineaarinen sekamalli, jossa käynti on kategorinen kovariaatti.

Tutkimuksessa osoitettiin myös etranakogeenidetsaparvoveekin paremmuus 18 kuukauden aikapisteessä annoksen jälkeen rutiiniestohoitoon eksogeenisellä hyytymistekijä IX:llä verrattuna aloitusjakson aikana (ks. taulukko 8). Vuotuinen verenvuotojen määrä väheni hyytymistekijä IX:llä hoidettujen verenvuotoepisodien osalta kuukausien 7–18 ajanjaksolla annoksen jälkeen 77 % (ks. taulukko 5).

**Taulukko 8. Hyytymistekijä IX:llä hoidettuja verenvuotoepisodeja koskeva vuotuinen verenvuotomäärä**

	<b>≥ 6 kuukauden aloitusjakso FAS (N = 54)</b>	<b>7–18 kuukautta annoksen jälkeen FAS (N = 54)</b>
Potilaita (lkm), joilla hyytymistekijä IX:llä hoidettuja verenvuotoja	37/54 (68,5 %)	15/54 (27,8 %)
Hyytymistekijä IX:llä hoidettuja verenvuotoja (lkm)	118	30
Korjattu vuosittaisten verenvuotojen määrä (95 %:n luottamusväli): hyytymistekijä IX:llä hoidetut verenvuodot	3,65 (2,82; 4,74)	0,84 (0,41; 1,73)
Vuosittaisten verenvuotojen suhdeluku: hyytymistekijä IX:llä hoidetut verenvuodot (hoidon jälkeisen ja aloitusjakson välinen suhde) kaksitahoinen Waldin testiin perustuva 95 %:n luottamusväli yksitahoinen p-arvo	-	0,23  (0,12; 0,46)  p < 0,0001
Korjattu vuosittaisten verenvuotojen määrä (95 %:n luottamusväli): hyytymistekijä IX:llä hoidetut spontaanit verenvuodot	1,34 (0,87; 2,06)	0,45 (0,15; 1,39)
Vuosittaisten verenvuotojen suhdeluku: hyytymistekijä IX:llä hoidetut spontaanit verenvuodot (hoidon jälkeisen ja aloitusjakson välinen suhde) kaksitahoinen Waldin testiin perustuva 95 %:n luottamusväli yksitahoinen p-arvo	-	0,34  (0,11; 1,00)  p = 0,0254
Korjattu vuosittaisten verenvuotojen määrä (95 %:n luottamusväli): hyytymistekijä IX:llä hoidetut nivelensisäiset verenvuodot	2,13 (1,58; 2,88)	0,44 (0,19; 1,00)
Vuosittaisten verenvuotojen suhdeluku: hyytymistekijä IX:llä hoidetut nivelensisäiset verenvuodot ((hoidon jälkeisen ja aloitusjakson välinen suhde) kaksitahoinen Waldin testiin perustuva 95 %:n luottamusväli yksitahoinen p-arvo	-	0,20  (0,09; 0,45)  p < 0,0001

Lyhenteet: FAS = koko analyysitietue, jossa mukana kaikki annoksen saaneet 54 tutkittavaa

Hyytymistekijä IX -korvaushoidon kokonaiskulutus väheni etranakogeenidetsaparvoveekkihoidon jälkeen merkittävästi 248 825,0 IU/vuosi/potilas (98,42 %; yksitahoinen p < 0,0001) kuukausien 7 ja 18 välillä ja 248 392,6 IU/vuosi/potilas (96,52 %; yksitahoinen p < 0,0001) kuukausien 7 ja 24 välillä verrattuna tavanomaiseen rutiiniestohoitoon hyytymistekijä IX:llä aloitusjakson aikana. 52 potilasta 54:stä hoitoa saaneesta potilaasta (96,3 %) ei käyttänyt päivästä 21 alkaen kuukausiin 7–24 saakka jatkuvaa rutiiniestohoitoa hyytymistekijä IX:llä.

Vaiheen 3 tutkimuksessa 24 kuukauden aikapisteessä annoksen jälkeen havaittiin yleisesti samankaltaisia tuloksia. On syytä huomioida, että 2 vuoden aikana annoksen jälkeen yhdelläkään potilaalla ei havaittu etranakogeenidetsaparvoveekkiperaäistä hyytymistekijä IX:ää neutraloivia vasta-aineita. Vastaavasti yhdelläkään vaiheen 2b tutkimukseen mukaan otetuista kolmesta potilaasta ei havaittu neutraloivia vasta-aineita 3 vuoden aikana annoksen jälkeen. Näillä kolmella potilaalla todettiin kliinisesti oleellista hyytymistekijä IX:n aktiivisuuden lisääntymistä ja he olivat lopettaneet rutiiniluonteisen hyytymistekijä IX -korvaushoitonsa 3 vuoden ajaksi annoksen jälkeen.

## Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Hemgenix-valmisteen käytöstä B-hemofilian hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Jakautuminen, biotransformaatio ja eliminaatio

Maksan tuottama etranakogeenidetsaparvoveekki-peräinen hyytymistekijä IX -proteiini käy oletettavasti läpi samankaltaiset jakautumis- ja kataboliareitit kuin endogeeninen natiivi hyytymistekijä IX -proteiini henkilöillä, joilla ei ole hyytymistekijä IX:n puutosta (ks. kohta 5.1).

### DNA:n siirtymisen kliininen farmakokinetiikka

Etranakogeenidetsaparvoveekin annon jälkeen tapahtuvan DNA:n siirtymisen farmakokinetiikkaa selvitettiin herkällä PCR-testillä vektori-DNA-sekvensien havaitsemiseksi veri- ja siemennesteinäytteissä. Kyseinen testi on herkkä siirtogeeniselle DNA:lle, mukaan lukien hajonneen DNA:n fragmenteille. Se ei osoita, onko DNA:ta vektorikapsidissa, soluissa vai matriksin nestefaasissa (esim. veri-plasmassa, siemennesteessä) tai onko kyseessä ehjä vektori.

Vaiheen 3 tutkimuksessa havaittiin havaittavissa olevaa vektori-DNA:ta annoksen jälkeisinä vektori-DNA:n maksimipitoisuuksina veressä ( $n = 53/54$ ) ja siemennesteessä ( $n = 42/54$ ), ja ajan mediaani ( $T_{max}$ ) niiden havaitsemiseen oli veressä 4 tuntia ja siemennesteessä 42 vuorokautta. Huippupitoisuuksien keskiarvo oli veressä  $2,2 \times 10^{10}$  kopiota/ml ja siemennesteessä  $3,8 \times 10^5$  kopiota/ml. Kun matriksissa on saavutettu maksimi, siirtogeenisen DNA:n pitoisuus pienenee tasaisesti. Potilaiksi, joilla siirtynyttä DNA:ta ei enää havaittu, määriteltiin ne, joiden kolmessa peräkkäisessä näytteessä vektori-DNA:n pitoisuus oli alle havaitsemisrajan. Tämän määritelmän mukaan yhteensä 56 %:lla (30/54) potilaista ei ollut enää vektori-DNA:ta veressä ja 69 %:lla (37/54) sitä ei ollut siemennesteessä kuukauden 24 aikapisteeseen mennessä. 24 kuukauden aikapisteessä annoksen jälkeen aika (mediaani), jonka kuluttua DNA:ta ei enää havaittu veressä, oli 52,3 viikkoa ja aika (mediaani), jonka kuluttua DNA:ta ei enää havaittu siemennesteessä, oli 45,8 viikkoa. Useat tutkittavat eivät toimittaneet tarvittavaa veri- ja siemennesteinäyttemäärää DNA:n siirtymisen arvioimiseksi määritellyn mukaisesti. Viimeisistä kahdesta saatavissa olleesta peräkkäisestä näytteestä saatujen DNA:n siirtymistä koskevien tulosten perusteella 24 kuukauden aikapisteessä annoksen jälkeen todettiin, että yhteensä 40 potilaalla 54 potilaasta (74 %) ei ollut enää vektori-DNA:ta veressä ja yhteensä 47 potilaalla 54 potilaasta (87 %) ei ollut enää vektori-DNA:ta siemennesteessä.

### Farmakokinetiikka erityispotilasryhmissä

#### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaiheen 3 tutkimuksessa valtaosalla potilaista ( $n = 45$ ) munuaisten toiminta oli normaali (kreatiniinipuhdistuma [CLCr] =  $\geq 90$  ml/min Cockcroft-Gaultin yhtälöllä määriteltynä), seitsemällä potilaalla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (CLCr = 60–89 ml/min) ja yhdellä potilaalla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CLCr = 30–59 ml/min).

Näiden potilaiden välillä ei havaittu hyytymistekijä IX:n aktiivisuudessa kliinisesti oleellisia eroja.

Etranakogeenidetsaparvoveekkiä ei tutkittu potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (CLCr = 15–29 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus (CLCr < 15 ml/min).

### Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaiheen 3 tutkimuksessa potilailla, joilla oli lähtötilanteessa eriasteista maksan rasvoittumista, ei todettu kliinisesti oleellisesti poikkeavia hyytymistekijä IX:n aktiivisuustasoja.

Potilaita, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta ja pitkälle edennyt fibroosi, ei tutkittu (ks. kohta 4.2 ja 4.4).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Yleinen toksisuus

Prekliiniset tutkimukset aloitettiin geenihoitovalmisteella, jossa oli rekombinantti adenoassosioitu serotyypin 5 virus (rAAV5), joka ilmensi villityypin ihmisen hyytymistekijä IX:ää (rAAV5-hFIX). Etranakogeenidetsaparvoveekki (rAAV5-hFIX-Padua) kehitettiin sen jälkeen rAAV5-hFIX:stä tekemällä kahden nukleotidin muutos ihmisen hyytymistekijä IX:n siirtogeeniin ja tuottamalla siten luonnollisesti esiintyvä hyytymistekijä IX:n Padua-variantti, joka ilmentää merkittävästi laajennettua aktiivisuutta (ks. kohta 5.1).

Kädellisillä haitattomaksi annokseksi (NOAEL) havaittiin  $9 \times 10^{13}$  genomikopiota/kg, mikä on noin viisinkertaisesti enemmän kuin ihmisen etranakogeenidetsaparvoveekkiannos  $2 \times 10^{13}$  genomikopiota/kg. Laskimoon annon jälkeen etranakogeenidetsaparvoveekin ja sen edeltäjän eli ihmisen villityypin hyytymistekijä IX:ää käsittävän geenihoidon biologista jakautumista tutkittiin hiirillä ja kädellisillä (ks. kohta 5.3). Annosriippuvainen preferentiaalinen jakautuminen maksaan varmistettiin sekä vektoreiden että niiden siirtogeenien ilmentymisen osalta.

### Genotoksisuus

Genotoksisuutta ja lisääntymiseen liittyviä riskejä arvioitiin villityypin ihmisen hyytymistekijä IX:llä (rAAV5-hFIX). Integraatiokohtia saajan genomien DNA:ssa analysoitiin maksakudoksessa, joka oli saatu hiiriltä ja kädellisiltä, joille oli injisoitu rAAV5-hFIX:ää enintään annoksena  $2,3 \times 10^{14}$  genomikopiota/kg, joka vastaa noin 10-kertaista annosta ihmisen kliiniseen annokseen verrattuna. Havaitut rAAV5-hFIX vektori-DNA-sekvenssit olivat lähes yksinomaan episomaalisia muotoja, jotka eivät olleet integroituneet saajan DNA:han. Loppuosa vähäisessä määrin integroituneesta rAAV5-hFIX DNA:sta jakautui saajan genomiin kauttaaltaan eikä integraatio ollut ensisijaista geeneihin, jotka liittyvät ihmisellä syöpämuutosten välittymiseen (ks. kohta 4.4 Vektorin integraatiosta aiheutuva syöpäriski).

### Karsinogeenisuus

Etranakogeenidetsaparvoveekilla ei tehty varsinaisia karsinogeenisuustutkimuksia.

Vaikka täysin riittäviä eläinmalleja ei ole etranakogeenidetsaparvoveekin tuumorigeenisuuden ja karsinogeenisuuden selvittämiseksi ihmisellä, toksikologiset tiedot eivät viittaa siihen, että tuumorigeenisuus olisi huolenaihe.

### Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Etranakogeenidetsaparvoveekilla ei tehty varsinaisia lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksia, mukaan lukien alkioita, sikiöitä ja hedelmällisyyttä koskevia arvioita, sillä Hemgenix-hoitoa saava potilasjoukko on pääasiassa miehiä. Ituradan kautta siirtymisen riskiä arvioitiin hiirillä rAAV5-hFIX-annoksella  $2,3 \times 10^{14}$  genomikopiota/kg eli noin 10 kertaa ihmiselle suositeltua suuremmalla annoksella. rAAV5-hFIX:n antamisen jälkeen vektori-DNA:ta oli havaittavissa urosten lisääntymiselimissä ja siemennesteessä. Näiden hiirten ja hoitoa saamattomien naaraiden pariteltua 6 päivää annon jälkeen rAAV5-hFIX vektori-DNA:ta ei kuitenkaan havaittu naaraiden lisääntymiskudoksissa eikä jälkeläisissä, mikä viittaa siihen, ettei siirtymistä isän ituradan kautta tapahdu.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sakkarooosi  
Polysorbaatti 20  
Kaliumkloridi  
Kaliumfosfaatti  
Natriumkloridi  
Natriumfosfaatti  
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

24 kuukautta.

#### Laimentamisen jälkeen

Kun Hemgenix-valmiste on laimennettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä (ks. kohta 6.6), sitä voidaan säilyttää infuusiopussissa 15–25 °C:ssa valolta suojattuna.

Etranakogeenidetsaparoveekkiannoksen antaminen potilaalle pitää kuitenkin saattaa päätökseen 24 tunnin kuluessa annoksen valmistamisesta.

Laimentamisen jälkeinen säilyvyys varmistettiin polyeteeni–polypropeenikopolymeeria (PE/PP) sisältävissä polyvinyylikloridia (PVC) sisältämättömissä infuusiopusseissa, joissa on 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennettava ennen käyttöä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

10 ml liuosta tyyppin I lasisessa injektio­p­ul­los­sa, jossa on tulppa (klooributyylim­u­mia), alumiinisineti ja irti napsautettava (flip-off) korkki.

Hemgenix on 10 ml:n injektio­p­ul­los­sa.

Injektio­p­ul­lo­jen kokonaislukumäärä kussakin loppupak­kauksessa vastaa yksittäisen potilaan annostarvetta kyseisen potilaan painon perusteella ja se mainitaan pak­kauksessa.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet**

#### Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja.

Etranakogeenidetsaparvoveekia valmisteltaessa ja annettaessa pitää käyttää henkilösuojaimia, mukaan lukien suojakäsineitä, suojalaseja, suojavaatetusta ja maskia.

### Etranakogeenidetsaparvoveekin valmistelu ennen antamista

1. Noudata etranakogeenidetsaparvoveekin valmistelussa ja annossa aseptista tekniikkaa.
2. Käytä etranakogeenidetsaparvoveekki-injektiopullo(j)a vain kerran (kertakäyttöiset injektiopullot).
3. Varmista potilaan painoon perustuva tarvittava etranakogeenidetsaparvoveekkiannos.  
Injektiopullojen kokonaislukumäärä kussakin loppupakkauksessa vastaa yksittäisen potilaan annostarvetta kyseisen potilaan painon perusteella.
4. Etranakogeenidetsaparvoveekki on laimennettava ennen antoa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä.
  - Vedä lasketun Hemgenix-annoksen tilavuus (ml) 500 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä sisältävästä infuusiopussista / sisältävistä infuusiopusseista. Vedettävä tilavuus riippuu potilaan painosta.
    - o Jos potilaan paino on < 120 kg, vedä Hemgenix-kokonaisannosta (ml) vastaava tilavuus 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä yhdestä 500 ml:n infuusiopussista.
    - o Jos potilaan paino on ≥ 120 kg, vedä Hemgenix-kokonaisannosta (ml) vastaava tilavuus 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä kahdesta 500 ml:n infuusiopussista siten, että vedät kummastakin 500 ml:n infuusiopussista puolet tilavuudesta.
  - Lisää sitten tarvittava etranakogeenidetsaparvoveekkiannos infuusiopussiin/infuusiopusseihin, jotta kummankin infuusiopussin kokonaistilavuus on jälleen 500 ml.
5. Lisää Hemgenix-annos suoraan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen. Älä lisää Hemgenix-annosta infuusiopussissa laimentamisen aikana olevaan ilmaan.
6. Kääntelee infuusiopussia/infuusiopusseja vähintään 3 kertaa, jotta liuos sekoittuu ja varmistat laimennetun valmisteen jakautumisen tasaisesti.
7. Vaahtoamisen välttäminen:
  - Älä ravista etranakogeenidetsaparvoveekki-injektiopullo(j)a ja valmisteltua infuusiopussia / valmisteltuja infuusiopusseja.
  - Älä käytä etranakogeenidetsaparvoveekin valmistelussa suodatinneuloja.
8. Infuusiopussi(t) pitää toimittaa roiskeiden ja/tai aerosolin muodostumisen riskin vähentämiseksi steriilillä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä esitätettyyn infuusioletkustoon kiinnitetty(i)nä.
9. Steriilillä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä esitätetty infuusioletkusto pitää kiinnittää pääasialliseen laskimoinfuusioletkuun, joka on myös esitätetty 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä ennen käyttöä.
10. Käytä vain 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä, koska etranakogeenidetsaparvoveekin säilyvyyttä muiden liuosten ja laimentimien kanssa ei ole selvitetty.
11. Laimennettua etranakogeenidetsaparvoveekia ei saa infusoida saman laskimoletkun kautta minkään muun valmisteen kanssa.
12. Keskuslaskimoletkua tai -porttia ei saa käyttää.

### Antaminen

13. Laimennettu etranakogeenidetsaparvoveekki pitää tarkistaa silmämääräisesti ennen antoa.  
Laimennetun etranakogeenidetsaparvoveekin pitää olla kirkas, väritön liuos. Jos infuusiopussissa on hiukkasia, samentumaa tai värimuutoksia näkyvissä, etranakogeenidetsaparvoveekia ei saa käyttää.
14. Käytä valmiste mahdollisimman pian laimentamisen jälkeen. Kohdassa 6.3 mainittua laimennetun valmisteen säilytysaikaa ei saa ylittää.
15. Käytä polyeetterisulfonista (PES) valmistettua integroitua (letkunsisäistä) 0,2 mikrom:n suodatinta.
16. Laimennettu etranakogeenidetsaparvoveekki-liuos on annettava ääreislaskimoon perifeerisen laskimokatetrin kautta erillisellä laskimoinfuusioletkulla.
17. Etranakogeenidetsaparvoveekki-liuoksen infusoinnissa pitää noudattaa tarkoin kohdassa 4.2 mainittua infusionopeutta / mainittuja infusionopeuksia. Anto pitää saada päätökseen ≤ 24 tunnin kuluessa annoksen valmistelun jälkeen (ks. kohta 4.2).

18. Kun infuusiopussi(e)n koko sisältö on infusoitu, infuusioletku pitää huuhdella samalla infuusionopeudella 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä, jotta varmistetaan, että kaikki etranakogeenidetsaparvoveekki on annettu.

#### Toimenpiteet vahinkoaltistuksen tapahtuessa

Vahinkoaltistuksen tapahduttua on noudatettava paikallisia lääkejätettä koskevia ohjeistoja.

- Silmien vahinkoaltistuksen yhteydessä silmiä on huuhdeltava välittömästi vedellä vähintään 15 minuutin ajan. Alkoholiliuoksia ei saa käyttää.
- Vahinkopiston kautta altistuttaessa haavasta pyritään valuttamaan verta, ja injektiokohta pestään huolellisesti vedellä ja saippualla.
- Ihon vahinkoaltistuksen yhteydessä altistunutta aluetta on puhdistettava huolellisesti vedellä ja saippualla vähintään 15 minuutin ajan. Alkoholiliuoksia ei saa käyttää.
- Vahinkoinhalaation yhteydessä henkilö siirretään raittiiseen ilmaan.
- Suun kautta tapahtuneen vahinkoaltistuksen yhteydessä suuta huuhdellaan runsaalla vesimäärällä.
- Kussakin tapauksessa alkutoimenpiteiden jälkeen on hakeuduttava lääkärinhoitoon.

Etranakogeenidetsaparvoveekin kanssa mahdollisesti kosketuksissa olleet työtasot ja materiaalit on käytön jälkeen dekontaminoitava sopivalla desinfiointiaineella, jolla on virusidinen vaikutus (esim. klooria vapauttavalla desinfiointiaineella, kuten hypokloriitilla, joka sisältää 0,1 % aktiivista klooria [1000 ppm]).

#### Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki kertakäyttöiset materiaalit, jotka ovat mahdollisesti olleet kosketuksissa Hemgenix-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on hävitettävä paikallisten lääkejätettä koskevien ohjeistojen mukaisesti.

Potilaita hoitavia henkilöitä on opastettava Hemgenix-valmisteen käytön aikana kontaminoituneista lääkinnällisistä tarvikkeista syntyneen jätteen asianmukaisessa käsittelyssä.

Etranakogeenidetsaparvoveekin kanssa mahdollisesti kosketuksissa olleet työtasot ja materiaalit on käytön jälkeen dekontaminoitava sopivalla desinfiointiaineella, jolla on virusidinen vaikutus (esim. klooria vapauttavalla desinfiointiaineella, kuten hypokloriitilla, joka sisältää 0,1 % aktiivista klooria [1000 ppm]), minkä jälkeen ne autoklavoidaan, jos mahdollista.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

CSL Behring GmbH  
D-35041 Marburg  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/22/1715/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

uniQure, Inc.  
113 Hartwell Avenue  
Lexington, MA 02421  
Yhdysvallat

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on ennen Hemgenix-valmisteen tuomista markkinoille sovittava kussakin jäsenvaltiossa kansallisten toimivaltaisten viranomaisten kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kussakin jäsenvaltiossa, jossa Hemgenix-valmiste on markkinoilla, kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla ja potilailla / potilasta hoitavilla henkilöillä, jotka oletettavasti määräävät tai käyttävät Hemgenix-valmistetta tai valvovat Hemgenix-valmisteen antoa, on pääsy seuraaviin koulutuspaketteihin tai ne toimitetaan heille. Nämä paketit käännetään paikalliselle kielelle sen varmistamiseksi, että lääkärit ja potilaat ymmärtävät ehdotetut riskienminimointiin tähtäävät toimenpiteet:

- lääkärin koulutusmateriaali
- potilaan tietopaketti.

Lääkärin koulutusmateriaali käsittää seuraavat:

- opas terveydenhuollon ammattilaisille
- valmisteyhteenvedo
- opas potilaalle / potilasta hoitavalle henkilölle
- potilaskortti.

Potilaan tietopaketti käsittää seuraavat:

- opas potilaalle / potilasta hoitavalle henkilölle
- potilaskortti
- pakkausseloste.

### **Opas terveydenhuollon ammattilaisille sisältää seuraavat keskeiset viestit:**

- maksatoksisuutta koskevasta tärkeästä tunnistetusta riskistä sekä horisontaalista ja ituradan kautta siirtymistä, hyytymistekijä IX:n vasta-aineiden kehittymistä, vektorin integroitumiseen genomiin liittyvää syöpää ja tromboemboliaa koskevasta tärkeistä mahdollisista riskeistä kertominen potilaalle sekä tiedot siitä, miten näitä riskejä voidaan minimoida
- terveydenhuollon ammattilaisen pitää ennen hoitopäätöksen tekemistä kertoa potilaalle Hemgenix-hoidon riskeistä, hyödyistä ja siihen liittyvistä epävarmuuksista esittäessään Hemgenix-valmisteen hoitovaihtoehtona, mukaan lukien
  - että Hemgenix-hoito edellyttää joissakin tapauksissa kortikosteroidien käyttämistä tästä lääkevalmisteesta mahdollisesti aiheutuvan maksavaurion hoitoon; se edellyttää potilaan maksan toiminnan riittävää seurantaa ja maksatoksisten lääkitysten tai aineiden samanaikaisen käytön välttämistä maksatoksisuuden riskin ja Hemgenix-valmisteen mahdollisesti heikentyneen hoitotehon minimoimiseksi
  - että ennestään kehittyneiden AAV5:ttä neutraloivien vasta-aineiden suuri pitoisuus voi heikentää Hemgenix-hoidon tehoa; potilailta pitää ennen Hemgenix-hoitoa tutkia ennestään kehittyneiden AAV5:ttä neutraloivien vasta-aineiden titteri
  - että on mahdollista, ettei Hemgenix-hoitoon saada vastetta; potilaat, jotka eivät saa vastetta, ovat silti altistuneet pitkäaikaisille riskeille
  - että pitkäaikaista tehoa ei voida ennustaa
  - että lääkevalmisteen antamisesta uudelleen potilaille, jotka eivät saa vastetta tai joiden vaste on hävinnyt, ei ole suunnitelmia
  - että potilaalta on testattava hyytymistekijä IX:n vasta-aineet hyytymistekijä IX:n vasta-aineiden kehittymisen seuraamiseksi
  - potilaiden muistuttaminen siitä, että on tärkeää liittyä pitkäaikaisvaikutusten seurantaa koskevaan rekisteriin
  - terveydenhuollon ammattilaisten pitää antaa potilaalle potilasopas ja potilaskortti.

### **Potilaalle / potilasta hoitavalle henkilölle tarkoitettun oppaan keskeiset viestit:**

- Hemgenix-hoidon hyödyt ja riskit on tärkeää ymmärtää täysin samoin kuin se, mitä sekä turvallisuuteen että tehoon liittyvistä pitkäaikaisvaikutuksista tiedetään ja mitä ei vielä tiedetä.
- Sen vuoksi lääkäri keskustelee potilaan kanssa seuraavista seikoista ennen päätöstä hoidon aloittamisesta:
  - että Hemgenix-hoito edellyttää joissakin tapauksissa kortikosteroidihoitoa tästä lääkkeestä mahdollisesti aiheutuvan maksavaurion vuoksi ja että lääkäri varmistaa, että potilas voi

käydä säännöllisesti verikokeissa Hemgenix-hoitoon saadun vasteen tarkistamiseksi ja maksan kunnan arvioimiseksi. Potilaan pitää kertoa terveydenhuollon ammattilaisille, jos hän parhaillaan käyttää kortikosteroideja tai muita immunosuppressiivisia lääkkeitä. Jos potilas ei voi käyttää kortikosteroideja, lääkäri voi suositella maksanongelmien hoitoon vaihtoehtoisia lääkkeitä.

- että ennestään kehittynyt voimakas immunitetti vektoria vastaan voi heikentää Hemgenix-hoidon tehoa; näin ollen odotetaan, että potilaille ennestään kehittyneiden AAV5:ttä neutraloivien vasta-aineiden titteri tutkitaan ennen Hemgenix-hoitoa.
- että kaikki potilaat eivät välttämättä hyödy Hemgenix-hoidosta. Potilaat, jotka eivät saa vastetta hoitoon, ovat silti altistuneet pitkäaikaisille riskeille.
- tarkat tiedot siitä, miten horisontaalista ja ituradan kautta siirtymistä, hyytymistekijä IX:n vasta-aineiden kehittymistä, vektorin integroitumiseen genomiin liittyvää syöpää ja tromboemboliaa koskevat tärkeät mahdolliset riskit voidaan tunnistaa ja minimoida lääkärin suositteleman säännöllisen seurannan avulla, mukana lukien
  - että tromboemboliseen tapahtumaan viittaavien oireiden ilmetessä on hakeuduttava heti lääkärinhoitoon
  - että miespotilaiden, jotka voivat lisääntyä, tai miespotilaiden naiskumppanien on käytettävä ehkäisyä estemenetelmää yhden vuoden ajan hoidon jälkeen
  - että Hemgenix-valmisteessa on virusvektorikomponentti, ja siihen voi liittyä syöpäkasvainten lisääntynyt riski. Maksaa on seurattava säännöllisesti vähintään 5 vuotta Hemgenix-hoidon jälkeen, jos potilaalla on ennestään heptosellulaarisen karsinooman riskitekijöitä.
  - että potilaat eivät saa luovuttaa verta, siemennestettä eivätkä elimiä, kudoksia tai soluja transplantaatiota varten.
- että potilas saa potilaskortin, joka pitää näyttää lääkärille tai sairaanhoitajalle aina heidän vastaanotoillaan käytäessä
- että on tärkeää olla mukana 15 vuotta kestävää pitkäaikaisseurantaa koskevassa potilasrekisterissä.

#### Potilaskortin keskeiset viestit:

- Kortissa kerrotaan terveydenhuollon ammattilaisille, että kyseinen potilas on saanut Hemgenix-valmistetta B-hemofilian hoitoon.
  - Potilaan pitää näyttää potilaskortti lääkärille tai sairaanhoitajalle aina heidän vastaanotoillaan käydessään.
  - Potilaan pitää hakeutua lääkäriin, jos hänellä on tromboemboliseen tapahtumaan viittaavia oireita.
  - Potilaan pitää käydä säännöllisesti lääkärin määräämissä verikokeissa ja tutkimuksissa.
  - Kortissa pitää olla terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu varoitus, että potilaalla saattaa olla kortikosteroidihoito Hemgenix-hoitoon liittyvän maksatoksisuuden riskin minimoimiseksi.
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan haltijan pitää toimittaa sovitun tutkimussuunnitelman mukaisesti lopullinen analyysiraportti rekisteritutkimuksesta, jotta selvitetään tarkemmin etranakogeenidetsaparvoveekin pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta vaikeaa tai kohtalaisen vaikeaa B-hemofiliaa (synnynnäinen hyytymistekijä IX:n puutos) sairastaville aikuispotilaille, joilla ei ole aiemmin ollut hyytymistekijä IX:n vasta-aineita.	31. joulukuuta 2044

**E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
Myyntiluvan haltijan pitää toimittaa pivotaalitutkimuksen CT-AMT-061-01 lopulliset tulokset, mukaan lukien 5 vuoden seurantatulokset, jotta varmistetaan etranakogeenidetsaparvoveekin teho ja turvallisuus vaikeaa ja kohtalaisen vaikeaa B-hemofiliaa (synnynnäinen hyytymistekijä IX:n puutos) sairastaville aikuispotilaille, joilla ei ole anamneesissa hyytymistekijä IX:n vasta-aineita.	30. kesäkuuta 2024
Myyntiluvan haltijan pitää toimittaa 54 tutkittavalla tehdyn pivotaalitutkimuksen CT-AMT-061-02 lopulliset tulokset (5 vuoden tiedot), jotta varmistetaan etranakogeenidetsaparvoveekin teho ja turvallisuus vaikeaa ja kohtalaisen vaikeaa B-hemofiliaa (synnynnäinen hyytymistekijä IX:n puutos) sairastaville aikuispotilaille, joilla ei ole anamneesissa hyytymistekijä IX:n vasta-aineita.	31. lokakuuta 2025
Myyntiluvan haltijan pitää toimittaa 1 vuoden seuranta koskeva välianalyysiraportti sen jälkeen, kun tutkimukseen CSL222_4001 on otettu mukaan ensimmäiset 50 tutkittavaa, jotta varmistetaan etranakogeenidetsaparvoveekin teho ja turvallisuus vaikeaa ja kohtalaisen vaikeaa B-hemofiliaa (synnynnäinen hyytymistekijä IX:n puutos) sairastaville aikuispotilaille, joilla ei ole anamneesissa hyytymistekijä IX:n vasta-aineita, AAV5:ttä neutraloivien vasta-aineiden lähtötilanteen titteristä riippumatta.	31. joulukuuta 2026

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Hemgenix 1 x 10<sup>13</sup> genomikopiota/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
etranakogeenidetsaparvoveekki

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi ml etranakogeenidetsaparvoveekkiä sisältää 1 x 10<sup>13</sup> genomikopiota.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: sakkaroosi, polysorbaatti 20, kaliumkloridi, kaliumdivetyfosfaatti, natriumkloridi, natriumvetyfosfaatti, kloorivetyhappo (pH:n säätöön), injektioneesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

10 ml:n injektiopullo x (potilaan annokseen tarvittava injektiopullojen lukumäärä)  
Potilaskohtainen pakkaus, joka sisältää riittävän määrän injektiopulloja kunkin potilaan annokseen

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Vain kertakäyttöön  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laimennettuna laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.  
Ei saa jäättyä.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Tämä lääke sisältää muuntogeenisiä organismeja.  
Hävitetään paikallisten lääkejätettä koskevien ohjeiden mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

CSL Behring GmbH  
D-35041 Marburg  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/22/1715/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Hemgenix  $1 \times 10^{13}$  genomikopiota/ml steriili konsentraatti  
etranakogeenidetsaparvoveekki  
Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

10 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Hemgenix 1 x 10<sup>13</sup> genomikopiota/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten** etranakogeenidetsaparvoveekki

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Lääkäri antaa sinulle potilaskortin. Lue se huolellisesti ja noudata siinä annettuja ohjeita.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Hemgenix on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Hemgenix-valmistetta
3. Miten Hemgenix-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Hemgenix-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Hemgenix on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Hemgenix on ja mihin sitä käytetään**

Hemgenix on geenihoidovalmiste, jonka sisältämä vaikuttava aine on etranakogeenidetsaparvoveekki. Geenihoidovalmiste toimii siten, että elimistöön viedään geeni geenivirheen korjaamiseksi.

Hemgenix-valmistetta käytetään vaikea-asteisen ja kohtalaisen vaikea-asteisen B-hemofilian (synnynnäinen hyytymistekijä IX:n puutos) hoitoon aikuisille, joilla ei parhaillaan ole eikä ole aiemmin ollut vasta-aineita hyytymistekijä IX:ää vastaan (neutraloivia vasta-aineita).

B-hemofiliaa sairastavilla potilailla on synnynnäisesti muutos geenissä, jota tarvitaan veren hyytymisen ja verenvuotojen tyrehtymisen kannalta välttämättömän valkuaisaineen eli hyytymistekijä IX:n tuottamiseen. B-hemofiliaa sairastavilla potilailla hyytymistekijä IX:n pitoisuus on riittämätön, joten he ovat alttiita saamaan sisäisiä ja ulkoisia verenvuotoepisodeja.

##### **Miten Hemgenix toimii**

Hemgenix-valmisteen vaikuttava aine perustuu virukseen, joka ei aiheuta ihmisille sairautta. Tällaista virusta on muokattu siten, että se ei pysty leviämään elimistössä, mutta sen avulla voidaan kuljettaa kopio hyytymistekijä IX -geenistä maksasoluihin. Näin maksa voi tuottaa hyytymistekijä IX -valkuaisainetta, ja toimivan hyytymistekijä IX:n pitoisuus veressä suurenee. Siten veri hyytyy normaalisti ja verenvuotoepisodit estyvät tai vähenevät.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Hemgenix-valmistetta

### Sinulle ei saa antaa Hemgenix-valmistetta

- jos olet allerginen etranakogeenidetsaparvoveekille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on jokin aktiivinen infektio, joko akuutti (lyhytaikainen) tai krooninen (pitkäaikainen) infektio, joka ei ole lääkkeillä hoitotasapainossa
- jos maksasi ei toimi kunnolla pitkälle edenneen maksafibroosin (kudoksen arpeutuminen ja paksuuntuminen) tai kirroosin (pitkäaikaisesta maksavauriosta aiheutuva arpeutuminen) vuoksi.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai olet siitä epävarma, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin saat Hemgenix-valmistetta.

### Varoitukset ja varotoimet

#### Ennen Hemgenix-hoitoa

**Ennen** kuin saat Hemgenix-hoitoa, lääkäri otattaa useita kokeita.

#### Vasta-ainetesti verestä

Lääkäri määrää verikokeita ennen Hemgenix-hoitoa tarkistaakseen tiettyjä vasta-aineita (valkuaisaineita eli proteiineja), kuten

- verikokeet ihmisen hyytymistekijä IX -valkuaisainetta vastaan kohdistuvien vasta-aineiden (hyytymistekijä IX:n vasta-aineiden) tutkimiseksi.  
Jos vasta-ainetestin tulos on positiivinen, noin 2 viikon kuluttua tehdään uusi testi. Jos sekä alkuvaiheen testin että uusintatestin tulokset ovat positiiviset, Hemgenix-hoitoa ei aloiteta.
- verikokeet otetaan Hemgenix-valmisteen valmistuksessa käytettyä virustyyppiä vastaan kohdistuvien vasta-aineiden määrän tutkimiseksi.

#### Maksan kunto

Lääkäri tarkistaa ennen Hemgenix-hoidon aloittamista maksasi kunnan selvittääkseen, sopiiko tämä lääke sinulle, ja

- määrää verikokeita tarkistaakseen veren maksaentsyymien pitoisuuden
- tekee maksan ultraäänitutkimuksen
- tekee elastografiatutkimuksen tarkistaakseen, onko maksassa arpeutumista tai paksuuntumista.

#### Hemgenix-infuusion aikana tai pian sen jälkeen

Lääkäri seuraa voitiasi Hemgenix-infuusion **aikana tai pian** sen jälkeen.

#### Infuusioon liittyvät reaktiot

Hemgenix-infuusion saamisen (tiputuksen) aikana tai pian sen jälkeen voi ilmetä infuusioon liittyviä haittavaikutuksia. Lääkäri seuraa voitiasi Hemgenix-infuusion aikana ja vähintään 3 tunnin ajan Hemgenix-hoidon saamisen jälkeen.

- Tällaisten haittavaikutusten oireet luetellaan kohdassa 4 Mahdolliset haittavaikutukset. Kerro **heti** lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on mainittuja tai muita oireita infuusion aikana tai pian sen jälkeen.
- Infuusiota voidaan oireista riippuen joko hidastaa tai se voidaan keskeyttää. Jos infuusio keskeytetään, se voidaan aloittaa uudelleen hitaammalla nopeudella, kun infuusioreaktio on hävinnyt. Lääkäri voi myös harkita kortikosteroidien (esim. prednisolonin tai prednisonin) antamista avuksi infuusioreaktion hoitoon.

## Hemgenix-hoidon jälkeen

Lääkäri jatkaa terveytesi seurantaan Hemgenix-hoidon **jälkeen**. On **tärkeää kertoa** lääkärille näiden **verikokeiden ajankohdista**, jotta lääkäri tietää, että ne voidaan tehdä siten kuin on tarpeellista.

### Maksaentsyymit

Hemgenix laukaisee immuunijärjestelmässä vasteen, joka voi johtaa tiettyjen maksaentsyymien eli transaminaasien pitoisuuksien suurenemiseen veressä (hypertransaminasemia). Lääkäri seuraa maksaentsyymien pitoisuuksia säännöllisesti varmistaakseen, että lääke toimii siten kuin sen on tarkoitus:

- verikokeita otetaan maksaentsyymien pitoisuuksien seuraamiseksi kerran viikossa vähintään kolmen ensimmäisen kuukauden ajan Hemgenix-valmisteen annon jälkeen.
  - Jos maksaentsyymien pitoisuus suurenee, verikokeita voidaan ottaa tiheämmin maksaentsyymien pitoisuuksien tarkistamiseksi, kunnes ne normalisoituvat. Voit myös tarvita jotakin toista lääkettä (kortikosteroideja) näiden haittavaikutusten hoitoon.
  - Lääkäri voi tarvittaessa myös ottaa lisäkokeita sulkeakseen pois muut syyt maksaentsyymien pitoisuuksien suurenemiseen konsultoituaan maksasairauksiin perehtynyttä lääkäriä.
- Lääkäri testaa maksaentsyymit Hemgenix-hoidon jälkeen kolmen kuukauden välein 4. kuukaudesta alkaen yhteen vuoteen saakka jatkaakseen maksasi kunnan seuraamista. Toisena vuotena Hemgenix-hoidon jälkeen lääkäri seuraa maksaentsyymien pitoisuuksia puolivuositain. Toisen vuoden jälkeen lääkäri tarkistaa maksaentsyymien pitoisuudet vuosittain vähintään 5 vuoteen saakka Hemgenix-hoidon jälkeen.

### Hyytymistekijä IX:n pitoisuudet

Lääkäri tarkistaa hyytymistekijä IX:n pitoisuudet säännöllisin väliajoin nähdäkseen, onko Hemgenix-hoito onnistunut.

- verikokeita otetaan hyytymistekijä IX:n pitoisuuksien tarkistamiseksi kerran viikossa vähintään kolmen ensimmäisen kuukauden ajan Hemgenix-valmisteen annon jälkeen.
- Lääkäri otattaa verikokeita kolmen kuukauden välein 4. kuukaudesta alkaen yhteen vuoteen saakka Hemgenix-hoidon jälkeen jatkaakseen hyytymistekijä IX:n pitoisuuden seuraamista. Toisena vuotena Hemgenix-hoidon jälkeen lääkäri tarkistaa hyytymistekijä IX:n pitoisuudet puolivuositain. Sen jälkeen lääkäri tarkistaa ne vuosittain vähintään 5 vuoteen saakka Hemgenix-hoidon jälkeen.
- Jos maksaentsyymien pitoisuudet ovat suurentuneet tai tarvitset toista lääkettä (esim. kortikosteroideja), sinulta otetaan verikokeita tiheämmin hyytymistekijä IX:n pitoisuuksien tarkistamiseksi, kunnes maksaentsyymien pitoisuudet ovat normalisoituneet tai lopetat lisälääkkeen käytön.

## Muiden hemofiliahoitojen käyttö

Kysy Hemgenix-hoidon jälkeen lääkäriltä, pitääkö muiden hemofiliahoitojen käyttö lopettaa tai milloin niiden käyttö pitää lopettaa, ja tehkää suunnitelma siitä, miten toimitaan leikkauksen, vamman, verenvuotojen tai muiden verenvuodon riskiä mahdollisesti lisäävien toimenpiteiden yhteydessä. Seurannan ja lääkärin vastaanotolla käyntien jatkaminen on hyvin tärkeää sen selvittämiseksi, tarvitsetko hemofilian hoitoon muuta hoitoa.

## Veren poikkeava hyytyminen (tromboemboliset tapahtumat)

Hyytymistekijä IX -valkuaisaineen pitoisuus voi suurentua Hemgenix-hoidon jälkeen. Se voi joillakin potilailla suurentua joksikin aikaa viitearvojen yläpuolelle.

- Hyytymistekijä IX:n pitoisuuksien epätavallisesta kohoamisesta voi aiheutua veren poikkeavaa hyytymistä, lisääntynyt veritulppien riski esimerkiksi keuhkoissa (keuhkokierron tromboembolia) tai säären verisuonessa (laskimo- tai valtimotromboosi). Tämä teoreettinen riski on pieni, koska sinulla on terveisiin henkilöihin verrattuna synnynnäisesti viallinen hyytymiskaskadi.
- Sinulla voi olla veren poikkeavan hyytymisen riski, jos sinulla on ennestään ongelmia sydämessä ja verisuonissa (esim. aiempi sydänsairaus [sydän- ja verisuonisairaus]), paksuuntuneet ja jäykistyneet valtimot (arterioskleroosi), korkea verenpaine (hypertensio) tai jos olet diabeetikko tai yli 50-vuotias.
- Lääkäri seuraa mahdollisia hyytymistekijä IX:n pitoisuuksien poikkeavuuksia veressä säännöllisesti, etenkin jos jatkat tavanomaista estohoitoa hyytymistekijä IX:llä (hyytymistekijä IX:n korvaushoito) Hemgenix-valmisteen annon jälkeen (ks. myös kohta 3 Miten Hemgenix-valmistetta käytetään).
- Jos havaitset merkkejä veren poikkeavasta hyytymisestä, kuten äkillistä kipua rintakehässä, hengenahdistusta, lihasheikkouden äkillistä ilmaantumista, tuntoaistin ja/tai tasapainon katoamista, vireystilan heikentymistä, puhevaikeuksia tai toisen tai kummankin säären turpoamista, kysy välittömästi lääkäriltä neuvoa.

### Verenluovutuksen ja siirteiden luovutuksen välttäminen

Hemgenix-valmisteen vaikuttava aine voi tilapäisesti erittyä veren, siemennesteen, rintamaidon tai kehon kuona-aineiden välityksellä, mitä kutsutaan geenin siirtymiseksi (ks. myös kohta 2 Raskaus, imetys ja hedelmällisyys).

Jotta varmistetaan, etteivät B-hemofiliaa sairastamattomat henkilöt altistu elimistöösi ja/tai siemennesteeseen siirtyneelle Hemgenix-valmisteen DNA:lle, et saa luovuttaa Hemgenix-hoidon jälkeen verta, siemennestettä, elimiä, kudoksia tai soluja siirtoa varten.

### Immuunipuutteiset potilaat tai HIV-infektiota tai muuta infektiota sairastavat potilaat

Jos sinulla on immuunijärjestelmän häiriöitä (olet immuunipuutteinen), saat parhaillaan tai sinun on tarkoitus myöhemmin saada immuunijärjestelmää lamaavaa hoitoa tai jos sinulla on HIV-infektio tai muu uusi tai äskettäin infektio, lääkäri päättää, voitko saada Hemgenix-hoitoa.

### Hyytymistekijä IX -valkuaisaineita neutraloivat vasta-aineet (hyytymistekijä IX:n vasta-aineet)

Hyytymistekijä IX -valkuaisaineita neutraloivat vasta-aineet voivat estää Hemgenix-valmistetta toimimasta asianmukaisesti. Lääkäri voi tutkia verestäsi nämä vasta-aineet, jos verenvuodot eivät pysy hallinnassa tai jos ne uusiutuvat sen jälkeen, kun olet saanut Hemgenix-hoitoa (ks. myös kohta 3 Miten Hemgenix-valmistetta annetaan).

### Geenihoidon saaminen myöhemmin uudelleen

Hemgenix-hoidon jälkeen immuunijärjestelmäsi tuottaa AAV-vektorin kuoren vasta-aineita. Tällä hetkellä ei tiedetä, voidaanko Hemgenix-hoito uusia tai missä tilanteissa se voitaisiin uusia. Vielä ei myöskään tiedetä, onko myöhemmin mahdollista antaa jotakin toista geenihoidoa tai missä tilanteissa sitä voitaisiin antaa.

### Hemgenix-valmisteseen mahdollisesti liittyvä syöpäriski

- Hemgenix siirtyy maksasoluihin ja se voi mahdollisesti siirtyä maksasolujen DNA:han tai elimistön muiden solujen DNA:han. Sen vuoksi Hemgenix voi osaltaan edistää syöpäriskiä, kuten maksasyövän (hepatosellulaarisen karsinooman) riskiä. Tästä ei toistaiseksi ole havaintoja kliinisissä tutkimuksissa, mutta se on silti mahdollista lääkkeen luonteen vuoksi. Keskustele sen vuoksi tästä lääkärin kanssa.

- Jos sinulla on ennestään hepatosellulaarisen karsinooman riskitekijöitä (esim. sinulla on maksafibroosi [maksan arpeutumista ja paksuuntumista] tai B-hepatiitti, C-hepatiitti, rasvamaksa [alkoholiin liittymätön rasvamaksasairaus] tai jos käytät runsaasti alkoholia), lääkäri seuraa maksasi pitkäaikaista kuntoa säännöllisesti (esim. vuosittain) vähintään 5 vuoden ajan Hemgenix-valmisteen annon jälkeen ja tekee seuraavat tutkimukset:
  - vuosittain maksan ultraäänitutkimus ja
  - vuosittain verikokeet ns. alfafetoproteiinipitoisuuden suurenemisen tarkistamiseksi.
- Sinun oletetaan osallistuvan Hemgenix-hoidon jälkeen seurantatutkimukseen, jossa selvitetään hoidon pitkäaikaista turvallisuutta 15 vuoden ajan, hoitovaikutusten säilymistä ja hoitoon mahdollisesti liittyviä haittavaikutuksia. Syövän ilmaantuessa lääkäri saattaa ottaa syövästä näytteen (koepalan) tarkistaakseen, onko Hemgenix-valmiste siirtynyt solun DNA:han.

## Lapset ja nuoret

Hemgenix-valmistetta ei ole tutkittu lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla.

## Muut lääkevalmisteet ja Hemgenix

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Jos käytät lääkkeitä, joiden tiedetään vaurioittavan maksaa (maksatoksisia lääkkeitä), lääkäri saattaa päättää, että sellaisen lääkkeen käyttö on tarpeen lopettaa, jotta voit saada Hemgenix-hoitoa.

## Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Hemgenix-valmisteen käytöstä B-hemofiliaa sairastaville naisille ei ole tietoja.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet raskautta, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Hemgenix-hoitoa ei suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi. Vielä ei tiedetä, voiko Hemgenix-valmistetta käyttää turvallisesti tälle potilasryhmälle, koska vaikutuksia raskauteen ja sikiöön ei tunneta.
- Hemgenix-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana. Ei tiedetä, voiko tämä lääkevalmiste raskauden aikana annettuna vahingoittaa sikiötä.
- Hemgenix-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana. Ei tiedetä, erittyykö tämä lääke ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

## Ehkäisyn käyttö ja kumppanin raskauden välttäminen tietyn ajanjakson ajan

Kun miespotilas on saanut Hemgenix-hoitoa, potilaan ja naiskumppanin on vältettävä raskautta 12 kuukauden ajan. Teidän pitää käyttää tehokasta ehkäisyä (esim. estemenetelmää, kuten kondomia tai pessaria). Näin estetään teoreettinen riski, että isän Hemgenix-hoidon hyytymistekijä IX -geeni siirtyy lapseen ja aiheuttaa tuntemattomia seurauksia. Samasta syystä miespotilaat eivät saa luovuttaa siemennestettä. Kysykää lääkäriltä, mitkä ovat sopivia ehkäisymenetelmiä.

## Ajaminen ja koneiden käyttö

Hemgenix-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Pian Hemgenix-infusion jälkeen on ilmennyt ohimenevää heitehuimausta, väsymystä ja päänsärkyä. Jos sinulla on tällaisia vaikutuksia, ole varovainen, kunnes olet varma, ettei Hemgenix-hoito vaikuta haitallisesti ajokykyysi tai kykyysi käyttää koneita. Keskustele tästä lääkärin kanssa.

## Hemgenix sisältää natriumia ja kaliumia

- Tämä lääkevalmiste sisältää 35,2 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektiopullo. Tämä vastaa 1,8 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.
- Tämä lääkevalmiste sisältää kaliumia alle 1 mmol (39 mg) per injektiopullo eli sen voidaan sanoa olevan ”kaliumiton”.

### 3. Miten Hemgenix-valmistetta annetaan

Hemgenix annetaan sairaalassa B-hemofilian hoitoon perehtyneen ja koulutetun lääkärin ohjauksessa.

Hemgenix-hoitoa annetaan **vain kerran** hitaana kertainfuusiona (tiputuksena) laskimoon. Infuusion anto kestää tavallisesti 1–2 tuntia.

Lääkäri laskee oikean annoksen painon perusteella.

#### Eksogeenisellä hyytymistekijä IX:llä toteutettavan hoidon lopettaminen

- Verenvuotojen parantuneen hoitotasapainon havaitsemiseen voi kulua useita viikkoja Hemgenix-infuusion jälkeen, ja voit joutua jatkamaan korvaushoitoa eksogeenisellä hyytymistekijä IX:llä ensimmäisten Hemgenix-infuusion jälkeisten viikkojen ajan.
- Lääkäri seuraa veresi hyytymistekijä IX:n aktiivisuustasoa säännöllisesti eli ensimmäisten kolmen kuukauden ajan viikoittain ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin. Lääkäri päättää, pitääkö sinulle antaa hoitoa eksogeenisellä hyytymistekijä IX:llä vai pitääkö tällaisen hoidon annostusta pienentää tai hoito lopettaa (ks. kohta 2).

Jos sinulla on kysymyksiä Hemgenix-valmisteen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kliinisissä Hemgenix-tutkimuksissa havaittiin seuraavia haittavaikutuksia.

#### **Hyvin yleiset** (yli 1 potilaalla kymmenestä)

- päänsärky
- suurentuneet veren maksaentsyymien pitoisuudet (suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus)
- suurentuneet veren maksaentsyymien pitoisuudet (suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus)
- flunssan kaltainen sairaus (influenssan kaltainen sairaus)
- suurentunut C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus; C-reaktiivinen proteiini on tulehdusmerkkiaine
- infuusion liittyvä reaktio (allergiset reaktiot [yliherkkyys], infuusiokohdan reaktio, heitehuimaus, silmien kutina, ihon punoitus (punastuminen), ylävatsakipu, kutiseva ihottuma (nokkosihottuma), epämukavat tuntemukset rintakehässä ja kuume).

#### **Yleiset** (enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- heitehuimaus
- pahoinvointi
- väsymys (uupumus)
- yleinen sairautentunne (huonovointisuus)
- suurentunut veren bilirubiinipitoisuus; bilirubiini on veren punasolujen keltainen hajoamistuote

- suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus; kreatiinikinaasi on entsyymi (valkuaisaine eli proteiini), jota on pääasiassa sydämessä, aivoissa ja luustolihaksissa.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä ([Liite V](#)) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Hemgenix-valmisteen säilyttäminen**

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain lääkäreille.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäättyä.  
Säilytä injektiopullot alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennettava ennen käyttöä.

Kun Hemgenix-valmiste on laimennettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä, sitä voidaan säilyttää 15–25 °C:ssa infuusiopussissa valolta suojattuna 24 tunnin ajan annoksen valmistamisen jälkeen.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat siinä hiukkasia, samentumaa tai värimuutoksia.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Hemgenix sisältää**

- Vaikuttava aine on etranakogeenidetsaparvoveekki. Yksi ml etranakogeenidetsaparvoveekkiä sisältää  $1 \times 10^{13}$  genomikopiota/ml.
- Muut aineet (apuaineet) ovat sakkaroosi, polysorbaatti 20, kaliumkloridi, kaliumdivetyfosfaatti, natriumkloridi, natriumvetyfosfaatti, kloorivetyhappo (pH:n säätöön), injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. myös kohta 2 Hemgenix sisältää natriumia ja kaliumia).

Tämä lääkevalmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Hemgenix on infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Hemgenix on kirkas, väritön liuos.

Hemgenix on pakattu injektiopulloon, joka sisältää 10 ml etranakogeenidetsaparvoveekkiä.

Injektiopullojen kokonaislukumäärä pakkauksessa vastaa yksittäisen potilaan annostarvetta kyseisen potilaan painon perusteella, ja se mainitaan pakkauksessa.

**Мyyntiluvan haltija**  
CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Strasse 76  
D-35041 Marburg  
Saksa

**Valmistaja**  
uniQure, Inc.  
113 Hartwell Avenue  
Lexington, MA 02421  
Yhdysvallat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

МагнаФарм България ЕАД  
Тел: +359 2 810 3949

**Magyarország**

CSL Behring Kft.  
Tel: +36 1 213 4290

**Česká republika**

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

**Malta**

AM Mangion Ltd.  
Tel: +356 2397 6333

**Danmark**

CSL Behring ApS  
Tlf: +45 4520 1420

**Nederland**

CSL Behring BV  
Tel: +31 85 111 96 00

**Deutschland**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30584437

**Norge**

CSL Behring AB  
Tlf: +46 8 544 966 70

**Eesti**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30584437

**Österreich**

CSL Behring GmbH  
Tel: +43 1 80101 2463

**Ελλάδα**

CSL Behring ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 7255 660

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

CSL Behring Lda  
Tel: +351 21 782 62 30

**France**

CSL Behring SA  
Tél: +33 1 53 58 54 00

**România**

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

**Hrvatska**

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

**Slovenija**

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

**Ireland**

CSL Behring GmbH

**Slovenská republika**

CSL Behring s.r.o.

Tel: +49 69 305 17254

#### **Ísland**

CSL Behring AB  
Sími: +46 8 544 966 70

#### **Italia**

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

#### **Κύπρος**

CSL Behring ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 7255 660

#### **Latvija**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30584437

#### **Lietuva**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30584437

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

#### **United Kingdom (Northern Ireland)**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 305 17254

### **Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

#### **Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

---

#### Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

**Tärkeää:** Lue valmisteyhteenveto ennen valmisteen käyttöä.

#### Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

Tämä lääkevalmiste sisältää muuntogeenisiä organismeja.

Etranakogeenidetsaparvoveekia valmisteltaessa ja annettaessa pitää käyttää henkilösuojaimia, mukaan lukien suojakäsineitä, suojalaseja, suojavaatetusta ja maskia.

#### Etranakogeenidetsaparvoveekin valmistelu ennen antamista

1. Noudata etranakogeenidetsaparvoveekin valmistelussa ja annossa aseptista tekniikkaa.
2. Käytä etranakogeenidetsaparvoveekki-injektiopullo(j)a vain kerran (kertakäyttöiset injektiopullot).
3. Varmista potilaan painoon perustuva tarvittava etranakogeenidetsaparvoveekkiannos. Injektiopullojen kokonaislukumäärä kussakin loppupakkauksessa vastaa yksittäisen potilaan annostarvetta kyseisen potilaan painon perusteella.
4. Etranakogeenidetsaparvoveekki on laimennettava ennen antoa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä.
  - Vedä lasketun Hemgenix-annoksen tilavuus (ml) 500 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä sisältävästä infuusiopussista / sisältävistä infuusiopusseista. Vedettävä tilavuus riippuu potilaan painosta.

- Jos potilaan paino on < 120 kg, vedä Hemgenix-kokonaisannosta (ml) vastaava tilavuus 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä yhdestä 500 ml:n infuusiopussista.
  - Jos potilaan paino on ≥ 120 kg, vedä Hemgenix-kokonaisannosta (ml) vastaava tilavuus 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä kahdesta 500 ml:n infuusiopussista siten, että vedät kummastakin 500 ml:n infuusiopussista puolet tilavuudesta.
  - Lisää sitten tarvittava Hemgenix-annos infuusiopussiin/infuusiopusseihin, jotta kummankin infuusiopussin kokonaistilavuus on jälleen 500 ml.
5. Lisää Hemgenix-annos suoraan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen. Älä lisää Hemgenix-annosta infuusiopussissa laimentamisen aikana olevaan ilmaan.
  6. Kääntelee infuusiopussia/infuusiopusseja vähintään 3 kertaa, jotta liuos sekoittuu ja varmistat laimennetun valmisteen jakautumisen tasaisesti.
  7. Vaahtoamisen välttäminen:
    - Älä ravista etranakogeenidetsaparvoveekki-injektiopullo(j)a ja valmisteltua infuusiopussia /valmisteltuja infuusiopusseja.
    - Älä käytä etranakogeenidetsaparvoveekin valmistelussa suodatinneuloja.
  8. Infuusiopussi(t) pitää toimittaa roiskeiden ja/tai aerosolin muodostumisen riskin vähentämiseksi steriilillä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä esitäytettyyn infuusioletkustoon kiinnitetty(i)nä.
  9. Steriilillä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä esitäytetty infuusioletkusto pitää kiinnittää pääasialliseen laskimoinfuusioletkuun, joka on myös esitäytetty 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä ennen käyttöä.
  10. Käytä vain 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä, koska etranakogeenidetsaparvoveekin säilyvyyttä muiden liuosten ja laimentimien kanssa ei ole selvitetty.
  11. Laimennettua etranakogeenidetsaparvoveekkia ei saa infusoida saman laskimoletkun kautta minkään muun valmisteen kanssa.
  12. Keskuslaskimoletkua tai -porttia ei saa käyttää.

### Antaminen

13. Laimennettu etranakogeenidetsaparvoveekki pitää tarkistaa silmämääräisesti ennen antoa. Laimennetun etranakogeenidetsaparvoveekin pitää olla kirkas, väritön liuos. Jos infuusiopussissa on hiukkasia, samentumaa tai värimuutoksia näkyvissä, etranakogeenidetsaparvoveekkia ei saa käyttää.
14. Käytä valmiste mahdollisimman pian laimentamisen jälkeen. Valmisteyhteenvedon kohdassa 6.3 mainittua laimennetun valmisteen säilytysaikaa ei saa ylittää.
15. Käytä polyeetterisulfonista (PES) valmistettua integroitua (letkunsisäistä) 0,2 mikrom:n suodatinta.
16. Laimennettu etranakogeenidetsaparvoveekkiliuos on annettava ääreislaskimoon perifeerisen laskimokatetrin kautta erillisellä laskimoinfuusioletkulla.
17. Etranakogeenidetsaparvoveekkiliuoksen infusoinnissa pitää noudattaa tarkoin valmisteyhteenvedon kohdassa 4.2 mainittua infusionopeutta / mainittuja infusionopeuksia. Anto pitää saada päätökseen ≤ 24 tunnin kuluessa annoksen valmistelun jälkeen (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2).
18. Kun infuusiopussi(e)n koko sisältö on infusoitu, infusioletku pitää huuhdella samalla infusionopeudella 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä, jotta varmistetaan, että kaikki etranakogeenidetsaparvoveekki on annettu.

### Toimenpiteet vahinkoaltistuksen tapahtuessa

Vahinkoaltistuksen tapahduttua on noudatettava paikallisia lääkejätettä koskevia ohjeistoja.

- Silmien vahinkoaltistuksen yhteydessä silmiä on huuhdeltava välittömästi vedellä vähintään 15 minuutin ajan. Alkoholiliuoksia ei saa käyttää.
- Vahinkopiston kautta altistuttaessa haavasta pyritään valuttamaan verta, ja injektio kohta pestään huolellisesti vedellä ja saippualla.
- Ihon vahinkoaltistuksen yhteydessä altistunutta aluetta on puhdistettava huolellisesti vedellä ja saippualla vähintään 15 minuutin ajan. Alkoholiliuoksia ei saa käyttää.
- Vahinkoinhalaation yhteydessä henkilö siirretään raittiiseen ilmaan.
- Suun kautta tapahtuneen vahinkoaltistuksen yhteydessä suuta huuhdellaan runsaalla vesimäärällä.
- Kussakin tapauksessa alkutoimenpiteiden jälkeen on hakeuduttava lääkäriin hoitoon.

Etranakogeenidetsaparvoveekin kanssa mahdollisesti kosketuksissa olleet työtasot ja materiaalit on käytön jälkeen dekontaminoitava sopivalla desinfiointiaineella, jolla on virusidinen vaikutus (esim. klooria vapauttavalla desinfiointiaineella, kuten hypokloriitilla, joka sisältää 0,1 % aktiivista klooria [1000 ppm]).

#### Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki kertakäyttöiset materiaalit, jotka ovat mahdollisesti olleet kosketuksissa Hemgenix-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on hävitettävä paikallisten lääkejätettä koskevien ohjeistojen mukaisesti. Ihmisen terveyteen kohdistuvien haittavaikutusten riski Hemgenix-vahinkoaltistuksen yhteydessä ja ympäristöriski katsotaan kuitenkin mitättömän pieniksi. Potilasta hoitavia henkilöitä on opastettava Hemgenix-valmisteen käytön aikana kontaminoituneista lääkinnällisistä tarvikkeista syntyneen jätteen asianmukaisessa käsittelyssä.

Etranakogeenidetsaparvoveekin kanssa mahdollisesti kosketuksissa olleet työtasot ja materiaalit on käytön jälkeen dekontaminoitava sopivalla desinfiointiaineella, jolla on virusidinen vaikutus (esim. klooria vapauttavalla desinfiointiaineella, kuten hypokloriitilla, joka sisältää 0,1 % aktiivista klooria [1000 ppm]), minkä jälkeen ne autoklavoidaan, jos mahdollista.

**LIITE IV**

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT EHDOLLISEN MYYNTILUVAN  
MYÖNTÄMISESTÄ**

## **Euroopan lääkeviraston päätelmät:**

- **Ehdollinen myyntilupa**

Käsiteltyään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee ehdollisen myyntiluvan antamista. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).