

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

- ▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hemgenix 1×10^{13} copie-genoma/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Etranacogene dezaparvovec è un medicinale di terapia genica che esprime il fattore IX umano della coagulazione. Si tratta di un vettore ricombinante adenovirus-associato di sierotipo 5 (AAV5), non replicante contenente un DNA codificante ottimizzato per il codone del gene R338L (FIX-Padova), variante del fattore IX della coagulazione umana, sotto il controllo di un promotore specifico del fegato (LP1).

Etranacogene dezaparvovec è prodotto nelle cellule degli insetti mediante la tecnologia del DNA ricombinante.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni mL di etranacogene dezaparvovec contiene 1×10^{13} copie-genoma (cg).

Ogni flaconcino contiene un volume estraibile di 10 mL di concentrato per soluzione per infusione, contenente un totale di 1×10^{14} copie-genoma.

Il numero totale di flaconcini in ciascuna confezione corrisponde al dosaggio necessario per il singolo paziente, determinato in funzione del peso corporeo (vedere paragrafi 4.2 e 6.5).

Eccipiente con effetto noto

Questo medicinale contiene 35,2 mg di sodio per flaconcino (3,52 mg/mL).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)

Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Hemgenix è indicato per il trattamento dell'emofilia B (deficit congenito del fattore IX) severa e moderatamente severa in pazienti adulti senza storia di inibitori del fattore IX.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia e/o dei disturbi emorragici. Questo medicinale deve essere somministrato in un ambiente in cui siano immediatamente disponibili personale e apparecchiature idonei a trattare eventuali reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Hemgenix deve essere somministrato solo a pazienti che hanno dimostrato l'assenza di inibitori del fattore IX. In caso di test positivo per gli inibitori del fattore IX umano, deve essere eseguito un nuovo test entro circa 2 settimane. Se entrambi i test danno un risultato positivo, il paziente non deve assumere Hemgenix.

Inoltre, prima della somministrazione di Hemgenix, devono essere eseguiti dei test al basale per la valutazione dello stato di salute del fegato e del preesistente titolo di anticorpi neutralizzanti anti-AAV5; vedere il paragrafo 4.4.

Posologia

La dose raccomandata di Hemgenix è una dose singola di 2×10^{13} cg/kg di peso corporeo, corrispondente a 2 mL/kg di peso corporeo, somministrata in infusione endovenosa in seguito a diluizione con una soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (vedere paragrafo 4.2 di seguito e paragrafo 6.6).

Hemgenix può essere somministrato una sola volta.

Interruzione della profilassi con fattore IX umano esogeno

L'insorgenza dell'effetto a seguito del trattamento con etranacogene dezaparvovec può verificarsi entro alcune settimane dalla somministrazione (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, nelle prime settimane dopo l'infusione di etranacogene dezaparvovec può essere necessario un supporto emostatico con fattore IX umano esogeno per fornire una quantità sufficiente di fattore IX per i primi giorni successivi al trattamento. Dopo la somministrazione, si raccomanda di monitorare l'attività del fattore IX (ad es. settimanalmente per 3 mesi) per seguire la risposta del paziente a etranacogene dezaparvovec.

Quando si utilizza un test one-stage in vitro basato sul tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) per determinare l'attività del fattore IX nei campioni ematici dei pazienti, i risultati dell'attività plasmatica del fattore IX possono essere influenzati sia dal tipo di reagente aPTT che dallo standard di riferimento utilizzato nel test. È importante considerare questo effetto soprattutto quando si cambiano il laboratorio e/o i reagenti utilizzati nel test (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, si consiglia di utilizzare lo stesso test e gli stessi reagenti per monitorare l'attività del fattore IX nel tempo.

Nel caso in cui non si raggiunga un aumento dei livelli di attività plasmatica del fattore IX, i livelli diminuiscano o non sia stato possibile controllare il sanguinamento o il sanguinamento si ripresenti, si raccomanda di eseguire un test degli inibitori del fattore IX dopo la somministrazione insieme al test dell'attività del fattore IX.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose nei pazienti anziani. Sono disponibili dati limitati nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.1).

Compromissione della funzionalità renale

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose nei pazienti con qualsiasi livello di compromissione renale.

La sicurezza e l'efficacia di etranacogene dezaparvovec nei pazienti con compromissione renale severa e malattia renale allo stadio terminale non è stata studiata (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione della funzionalità epatica

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose nei pazienti con disturbi epatici (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

La sicurezza e l'efficacia di etranacogene dezaparvovec nei pazienti con compromissione epatica severa non sono state studiate. Etranacogene dezaparvovec è controindicato nei pazienti con infezioni epatiche acute o croniche non controllate, o nei pazienti con fibrosi o cirrosi epatica avanzata nota (vedere paragrafo 4.3). Questo medicinale non è raccomandato per l'uso in pazienti con altri disturbi epatici significativi (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con virus dell'immunodeficienza umana (HIV)

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose nei pazienti positivi all'HIV. Sono disponibili dati limitati nei pazienti con infezione da HIV controllata.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di etranacogene dezaparvovec nei bambini da 0 a 18 anni di età non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Hemgenix viene somministrato con infusione endovenosa singola, dopo diluizione della dose necessaria con una soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Etranacogene dezaparvovec non deve essere somministrato come push o bolo endovenoso.

Per le istruzioni sulla diluizione del prodotto prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Velocità di infusione

Il prodotto diluito deve essere somministrato ad una velocità di infusione costante di 500 mL/ora (8 mL/min).

- In caso di reazione all'infusione durante la somministrazione, la velocità di infusione deve essere rallentata o interrotta per garantire la tollerabilità del paziente. Se l'infusione viene interrotta, può essere ripresa ad una velocità più lenta quando la reazione all'infusione viene risolta (vedere paragrafo 4.4).
- Se la velocità di infusione deve essere ridotta, o se l'infusione viene interrotta e ripresa, la soluzione di etranacogene dezaparvovec deve essere infusa entro il periodo di validità di etranacogene dezaparvovec diluito, cioè entro 24 ore dalla preparazione della dose (vedere paragrafo 6.3).

Per istruzioni dettagliate sulla preparazione, sulla manipolazione, sulle misure da adottare in caso di esposizione accidentale e sullo smaltimento di Hemgenix, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Infezioni attive, acute o croniche non controllate.
- Pazienti con fibrosi epatica avanzata nota o cirrosi (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Inizio del trattamento con Hemgenix

Pazienti con anticorpi preesistenti contro il capsido del AAV5

Prima del trattamento con Hemgenix, i pazienti devono essere sottoposti a una valutazione del titolo di anticorpi neutralizzanti anti-AAV5 preesistenti.

Gli anticorpi neutralizzanti anti-AAV5 preesistenti con un titolo superiore a 1:678 possono impedire l'espressione transgenica ai livelli terapeutici desiderati e quindi ridurre l'efficacia della terapia con Hemgenix.

Sono disponibili dati limitati in pazienti con anticorpi neutralizzanti anti-AAV5 al di sopra di 1:678. In un paziente con un titolo anticorpale neutralizzante anti-AAV5 preesistente di 1:3212 nello studio clinico non è stata osservata alcuna espressione del fattore IX ed è stato necessario riprendere la profilassi con il fattore IX esogeno (vedere paragrafo 5.1).

Negli studi clinici con etranacogene dezaparvovec, per il sottogruppo di pazienti con anticorpi neutralizzanti anti-AAV5 preesistenti rilevabili fino ad un titolo di 1:678, i livelli medi di attività del fattore IX erano compresi nello stesso intervallo, ma numericamente inferiori rispetto a quelli del sottogruppo di pazienti senza anticorpi neutralizzanti anti-AAV5 preesistenti rilevabili. Tuttavia, entrambi i gruppi di pazienti, con e senza anticorpi anti-AAV5 neutralizzanti preesistenti rilevabili, hanno mostrato una migliore protezione emostatica rispetto alla profilassi con il fattore IX standard dopo somministrazione di etranacogene dezaparvovec (vedere paragrafo 5.1).

Funzionalità epatica di base

Prima del trattamento con Hemgenix, devono essere valutate le transaminasi epatiche del paziente ed eseguite l'ecografia e l'elastografia del fegato. Ciò comprende:

- Test enzimatico (alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST), fosfatasi alcalina (ALP) e bilirubina totale). I risultati del test dell'ALT devono essere ottenuti entro e non oltre 3 mesi prima del trattamento e il test dell'ALT deve essere ripetuto almeno una volta prima della somministrazione di Hemgenix per stabilire il valore basale dell'ALT del paziente.
- Valutazione ecografica ed elastografia epatiche ottenute entro e non oltre 6 mesi prima della somministrazione di Hemgenix.

In caso di anomalie epatiche radiologiche e/o innalzamenti prolungati degli enzimi epatici, si raccomanda di prendere in considerazione un consulto con un epatologo per valutare l'idoneità alla somministrazione di Hemgenix (vedere le informazioni sulla funzionalità epatica e il monitoraggio del fattore IX di seguito).

Reazioni correlate all'infusione - Durante o subito dopo l'infusione di Hemgenix

Sono possibili reazioni all'infusione, incluse reazioni di ipersensibilità e anafilassi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere attentamente monitorati per le reazioni all'infusione durante tutto il periodo di infusione e almeno per 3 ore dopo la fine dell'infusione.

La velocità di infusione raccomandata fornita nel paragrafo 4.2 deve essere rigorosamente rispettata per garantire la tollerabilità del paziente.

Il sospetto di una reazione all'infusione richiede il rallentamento o l'interruzione dell'infusione (vedere paragrafo 4.2). Sulla base del giudizio clinico, il trattamento con ad es. un corticosteroide o un antistaminico può essere preso in considerazione per la gestione di una reazione all'infusione.

Monitoraggio dopo il trattamento con Hemgenix

Epatotossicità

La somministrazione endovenosa del AAV diretto al fegato potrebbe potenzialmente portare ad un aumento delle transaminasi epatiche (ipertransaminasemia). Si presume che l'ipertransaminasemia si verifichi a causa di un danno immunomediato agli epatociti trasdotti e possa ridurre l'efficacia terapeutica della terapia genica.

Negli studi clinici con etranacogene dezaparvovec sono stati osservati aumenti transitori, asintomatici e prevalentemente lievi delle transaminasi epatiche, più spesso nei primi 3 mesi dopo la somministrazione di etranacogene dezaparvovec. Questi aumenti delle transaminasi si sono risolti o spontaneamente o con

la somministrazione di un ciclo di corticosteroidi a scalare fino al raggiungimento dei livelli normali dopo un periodo massimo di alcune settimane (vedere paragrafo 4.8).

Per mitigare il rischio di potenziale epatotossicità, prima del trattamento devono essere valutate le transaminasi epatiche del paziente e devono essere eseguite ecografie ed elastografie epatiche (vedere paragrafo 4.2). Dopo la somministrazione di Hemgenix le transaminasi devono essere monitorate attentamente, ad esempio una volta alla settimana per almeno 3 mesi. In caso di aumento delle ALT al di sopra del limite superiore della norma o al doppio dei livelli basali del paziente, deve essere preso in considerazione un ciclo di trattamento con corticosteroidi a scalare, insieme agli esami dell'attività del fattore IX umano (vedere paragrafo 4.4 "Monitoraggio della funzione epatica e del fattore IX"). Si raccomanda il monitoraggio regolare delle transaminasi in tutti i pazienti che hanno sviluppato aumenti degli enzimi epatici fino al ritorno degli enzimi epatici ai valori basali.

La sicurezza di etranacogene dezaparvovec in pazienti con compromissione epatica severa, compresa la cirrosi, la fibrosi epatica severa (ad es. indicativa di o uguale alla malattia allo stadio 3 METAVIR [Meta-analisi dei dati istologici nell'epatite virale] o con un punteggio all'elastografia epatica (FibroScan) di ≥ 9 kPa) o con epatite B e C non controllata, non è stata studiata (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).

Dosaggi del fattore IX

I risultati dei test dell'attività del fattore IX sono inferiori se misurati con il test del substrato cromogenico (CSA) rispetto al test di coagulazione one stage (OSA).

Negli studi clinici, l'attività del fattore IX dopo l'assunzione della dose misurata mediante CSA ha restituito valori inferiori, nei quali il rapporto medio tra l'attività del fattore IX misurata dal CSA e quella misurata dall'OSA variava da 0,408 a 0,547 (vedere paragrafo 5.1).

Monitoraggio della funzionalità epatica e del fattore IX

Nei primi 3 mesi dopo la somministrazione di Hemgenix lo scopo del monitoraggio epatico e del fattore IX è quello di rilevare gli aumenti dell'ALT, che potrebbero essere accompagnati da una ridotta attività del fattore IX e potrebbero indicare la necessità di iniziare il trattamento con corticosteroidi (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Dopo i primi 3 mesi di somministrazione il monitoraggio epatico e il monitoraggio del fattore IX vengono effettuati per valutare regolarmente la salute del fegato e il rischio di sanguinamento.

Prima della somministrazione di Hemgenix è necessario effettuare una valutazione dello stato di salute del fegato al basale (anche con esami della funzionalità epatica entro 3 mesi e valutazione recente della fibrosi o con diagnostica per immagini, come l'elastografia ecografica, o tramite valutazioni di laboratorio, entro 6 mesi). Prendere in considerazione l'opportunità di effettuare almeno due misurazioni dell'ALT prima della somministrazione o di utilizzare una media dei risultati di precedenti misurazioni dell'ALT (ad esempio, entro 4 mesi) per stabilire l'ALT basale del paziente. Si raccomanda di valutare la funzione epatica attraverso un approccio multidisciplinare, anche con il coinvolgimento di un epatologo, per adattare al meglio il monitoraggio alle condizioni individuali del paziente.

Al fine di ridurre al minimo l'impatto della variabilità inter-laboratorio, si raccomanda (ove possibile) di utilizzare lo stesso laboratorio per i test epatici al basale e per il monitoraggio nel tempo, soprattutto durante il periodo necessario per prendere le decisioni relative al trattamento con corticosteroidi.

Dopo la somministrazione i livelli di ALT e di attività del fattore IX del paziente devono essere monitorati in base alla Tabella 1. Per facilitare l'interpretazione dei risultati dell'ALT, il monitoraggio di questo valore deve essere accompagnato dal monitoraggio dell'AST e della creatininfosfochinasi (CPK); ciò permetterà di escludere cause alternative dell'aumento dell'ALT (compresi medicinali o agenti potenzialmente epatotossici, consumo di alcol o esercizio fisico intenso). In base agli aumenti dell'ALT del paziente, può essere indicato un trattamento con corticosteroidi (vedere il paragrafo "Regime posologico dei corticosteroidi"). Si raccomanda il monitoraggio settimanale, e come clinicamente indicato, durante la riduzione graduale dei corticosteroidi.

I medici curanti devono assicurare che i pazienti siano disponibili per il monitoraggio frequente dei parametri epatici di laboratorio e dell'attività del fattore IX dopo la somministrazione.

Tabella 1: Monitoraggio della funzionalità epatica e dell'attività del fattore IX

	Misurazioni	Intervallo di tempo	Frequenza di monitoraggio^a
Prima della somministrazione	Test di funzionalità epatica	Entro 3 mesi prima dell'infusione	Misurazione al basale
	Valutazione recente della fibrosi	Entro 6 mesi prima dell'infusione	
Dopo la somministrazione	ALT ^b e attività del fattore IX	Primi 3 mesi	Settimanalmente
		Mesi da 4 a 12 (Anno 1)	Ogni 3 mesi
		Anno 2	<ul style="list-style-type: none"> Ogni 6 mesi per i pazienti con livelli di attività del fattore IX > 5 UI/dL (vedere il paragrafo “Dosaggi del fattore IX”) Considerare un monitoraggio più frequente nei pazienti con livelli di attività del fattore IX ≤ 5 UI/dL e considerare la stabilità dei livelli del fattore IX e l'evidenza di sanguinamenti.
		Dopo l'Anno 2	<ul style="list-style-type: none"> Ogni 12 mesi per i pazienti con livelli di attività del fattore IX > 5 UI/dL (vedere il paragrafo “Dosaggi del fattore IX”) Considerare un monitoraggio più frequente nei pazienti con livelli di attività del fattore IX ≤ 5 UI/dL e considerare la stabilità dei livelli del fattore IX e l'evidenza di sanguinamenti.

^a Si raccomanda il monitoraggio settimanale, o secondo indicazione clinica, durante la riduzione dei corticosteroidi. La regolazione della frequenza di monitoraggio può anche essere indicata a seconda della situazione individuale.

^b Il monitoraggio dell'ALT deve essere accompagnato dal monitoraggio dell'AST e della CPK per escludere cause alternative dell'aumento dell'ALT (compresi farmaci o agenti potenzialmente epatotossici, consumo di alcol o esercizio fisico intenso).

Se un paziente ritorna all'uso profilattico di concentrati di fattore IX/agenti emostatici per il controllo emostatico, considerare di seguire le istruzioni per il monitoraggio e la gestione di tali agenti. Un controllo annuale dello stato di salute dovrebbe includere dei test di funzionalità epatica.

Regime posologico dei corticosteroidi

Dopo la somministrazione di etranacogene dezaparvovec si verificherà una risposta immunitaria alla proteina del capsido dell'AAV5. Ciò può in alcuni casi portare ad un aumento delle transaminasi epatiche (ipertransaminasemia) (vedere sopra e paragrafo 4.8). In caso di livelli elevati di ALT al di sopra del limite superiore della norma o del raddoppio del basale del paziente entro i primi 3 mesi dopo l'assunzione della dose, si deve considerare un trattamento con corticosteroidi per attenuare la risposta immunitaria, ad esempio iniziando con 60 mg/die di prednisolone o prednisone per via orale (vedere Tabella 2).

Si raccomanda, inoltre, di valutare possibili cause alternative dell'innalzamento dell'ALT, compresa la somministrazione di medicinali o agenti potenzialmente epatotossici, il consumo di alcol o un esercizio fisico intenso. Deve essere presa in considerazione una nuova analisi dei livelli di ALT entro 24 - 48 ore e, se clinicamente indicato, l'esecuzione di ulteriori test per escludere altre eziologie.

Tabella 2. Trattamento raccomandato con prednisolone in risposta agli aumenti dell'ALT:

Tempistiche	Prednisolone dose orale (mg/die)*
Settimana 1	60
Settimana 2	40
Settimana 3	30
Settimana 4	30
Dose di mantenimento fino a quando il livello dell'ALT non ritorna al livello basale	20
Riduzione graduale della dose dopo il raggiungimento del livello basale	Ridurre la dose giornaliera di 5 mg/settimana

*Possono essere utilizzati anche medicinali equivalenti a prednisolone. In caso di fallimento o controindicazione del trattamento con prednisolone possono essere prese in considerazione anche associazioni di immunosoppressori o altre terapie di immunosoppressione (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda, inoltre, di impostare una consultazione multidisciplinare, con la presenza anche di un epatologo, per adeguare al meglio l'alternativa ai corticosteroidi e il monitoraggio alle condizioni individuali del paziente.

Rischio di eventi tromboembolici

I pazienti con emofilia B hanno, rispetto alla popolazione generale, un potenziale ridotto di eventi tromboembolici (ad es. tromboembolia polmonare o trombosi venosa profonda) a causa di un deficit congenito nella cascata della coagulazione. Alleviare i sintomi dell'emofilia B ripristinando l'attività del fattore IX può esporre i pazienti ad un rischio potenziale di tromboembolia simile a quello che si osserva nella popolazione generale non emofilica.

Nei pazienti con emofilia B con fattori di rischio preesistenti per eventi tromboembolici, come una storia di malattia cardiovascolare o cardiometabolica, arteriosclerosi, ipertensione, diabete, età avanzata, il rischio potenziale di trombogenicità può essere maggiore.

Negli studi clinici con etranacogene dezaparvovec non sono stati riportati eventi tromboembolici correlati al trattamento (vedere paragrafo 5.1). Inoltre, non sono stati osservati livelli di attività del fattore IX sovrafisiologici.

Misure contraccettive in relazione alla disseminazione di DNA del vettore virale nello sperma

I pazienti di sesso maschile devono essere informati sulla necessità di adottare misure contraccettive per loro o per le loro partner in età fertile (vedere paragrafo 4.6).

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

I pazienti trattati con Hemgenix non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule per trapianti. Queste informazioni sono contenute nella scheda paziente che deve essere consegnata al paziente dopo il trattamento.

Pazienti immunocompromessi

Negli studi clinici con etranacogene dezaparvovec non sono stati arruolati pazienti immunocompromessi, compresi pazienti sottoposti a trattamento di immunosoppressione entro 30 giorni dall'infusione di etranacogene dezaparvovec. La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale non sono state stabilite in questi pazienti. L'uso in pazienti immunocompromessi si basa sul giudizio dell'operatore sanitario, che terrà conto della salute generale del paziente e del potenziale uso di corticosteroidi dopo il trattamento con etranacogene dezaparvovec.

Pazienti positivi all'HIV

Sono disponibili dati clinici limitati nei pazienti con infezione da HIV controllata trattati con etranacogene dezaparvovec (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti con infezione da HIV non controllata con terapia antivirale, come mostrato dalle conte di CD4+ $\leq 200/\mu\text{L}$, non sono state stabilite negli studi clinici con etranacogene dezaparvovec (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con infezioni croniche attive o non controllate

Non esiste esperienza clinica con la somministrazione di etranacogene dezaparvovec in pazienti con infezioni acute (come le infezioni respiratorie acute o l'epatite acuta) o infezioni croniche non controllate (come l'epatite cronica B attiva). È possibile che tali infezioni acute o non controllate possano influenzare la risposta a Hemgenix e ridurre l'efficacia e/o causare reazioni avverse. Nei pazienti con tali infezioni il trattamento con Hemgenix è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Se ci sono segni o sintomi di infezioni croniche attive acute o non controllate, il trattamento con Hemgenix deve essere rimandato fino a quando l'infezione non sia risolta o controllata.

Pazienti con inibitori del fattore IX, monitoraggio dello sviluppo di inibitori del fattore IX

Non vi sono esperienze cliniche di somministrazione di etranacogene dezaparvovec in pazienti che hanno o hanno avuto inibitori del fattore IX. Non è noto se o in che misura tali inibitori preesistenti del fattore IX possano influenzare la sicurezza o l'efficacia di Hemgenix. Nei pazienti con storia di inibitori del fattore IX, il trattamento con Hemgenix non è indicato (vedere paragrafo 4.1).

Negli studi clinici con etranacogene dezaparvovec, i pazienti non avevano inibitori del fattore IX rilevabili al basale e dopo il trattamento non si è osservata formazione di inibitori di etranacogene dezaparvovec (vedere paragrafo 5.1).

Dopo la somministrazione di Hemgenix i pazienti devono essere monitorati attraverso opportune osservazioni cliniche e esami di laboratorio per rilevare l'eventuale sviluppo di inibitori del fattore IX.

Uso di concentrati di fattore IX o di agenti emostatici dopo il trattamento con etranacogene dezaparvovec

A seguito della somministrazione di etranacogene dezaparvovec:

- I concentrati di fattore IX/agenti emostatici possono essere utilizzati in caso di procedure invasive, interventi chirurgici, traumi o sanguinamenti coerenti con le attuali linee guida per il trattamento dell'emofilia e sulla base dei livelli di attività del fattore IX attuali del paziente;
- Se i livelli di attività del fattore IX del paziente sono costantemente inferiori a 5 UI/dL e il paziente ha avuto episodi di sanguinamenti spontanei ricorrenti, il medico deve considerare l'uso di

concentrati di fattore IX per ridurre al minimo tali episodi in conformità alle attuali linee guida per il trattamento dell'emofilia. Le articolazioni bersaglio devono essere trattate in conformità alle relative linee guida di trattamento.

Ripetizione del trattamento e impatto su altre terapie mediate da AAV

Non è ancora noto se o in quali condizioni la terapia con Hemgenix possa essere ripetuta e in quale misura gli anticorpi endogeni a reazione incrociata sviluppati potrebbero interagire con i capsidi di vettori AAV utilizzati da altre terapie geniche, avendo un potenziale impatto sulla loro efficacia di trattamento (vedere parti precedenti del paragrafo 4.4).

Rischio di neoplasia maligna in conseguenza dell'integrazione del vettore

L'analisi del sito di integrazione è stata eseguita su campioni di fegato di un paziente trattato con Hemgenix negli studi clinici. I campioni sono stati raccolti un anno dopo la somministrazione. L'integrazione del vettore nel DNA genomico umano è stata osservata in tutti i campioni. La rilevanza clinica dei singoli eventi di integrazione non è attualmente nota, ma è stato riconosciuto che la singola integrazione nel genoma umano potrebbe potenzialmente contribuire a un rischio di neoplasie maligne.

Negli studi clinici non sono state identificate neoplasie maligne in relazione al trattamento con etranacogene dezaparvovec (vedere paragrafi 5.1 e 5.3). Nel caso in cui si verifichi una neoplasia maligna, il medico curante deve rivolgersi al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per ottenere istruzioni su come prelevare dei campioni nei pazienti per l'esame della potenziale integrazione vettoriale e l'analisi del sito di integrazione.

Si raccomanda di sottoporre i pazienti con fattori di rischio preesistenti di carcinoma epatocellulare (come fibrosi epatica, epatite C o B, steatosi epatica non alcolica) a regolari controlli ecografici del fegato e di monitorarli regolarmente per rilevare eventuali aumenti dell'alfa-fetoproteina (AFP) (ad es. annualmente) per almeno 5 anni dopo la somministrazione di Hemgenix (vedere anche il paragrafo 4.3).

Monitoraggio a lungo termine

Si prevede l'arruolamento dei pazienti affetti da emofilia in uno studio di monitoraggio dove saranno seguiti per 15 anni con lo scopo di dimostrare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine della terapia genica con Hemgenix.

Contenuto di sodio e potassio

Questo medicinale contiene 35,2 mg di sodio per flaconcino, equivalenti all'1,8% della dose massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

Questo medicinale contiene potassio nella quantità di meno di 1 mmol (39 mg) per flaconcino, dunque è essenzialmente privo di potassio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Prima di somministrare etranacogene dezaparvovec controllare quali altri medicinali sta assumendo il paziente per determinare se debbano essere modificati per prevenire le interazioni previste descritte in questo paragrafo.

I farmaci concomitanti assunti dai pazienti devono essere monitorati dopo la somministrazione di etranacogene dezaparvovec, in particolare durante il primo anno, e deve essere valutata la necessità di modificare i medicinali concomitanti in base allo stato di salute del fegato e al rischio del paziente. Quando si inizia una terapia con un nuovo farmaco è opportuno eseguire uno stretto monitoraggio dell'ALT e dei livelli di attività del fattore IX (ad es., almeno una volta alla settimana o ogni 2 settimane nel primo mese) per valutare i potenziali effetti su entrambi i valori.

Non sono stati effettuati studi di interazione *in vivo*.

Medicinali o sostanze epatotossiche

L'esperienza con l'uso di questo medicinale nei pazienti trattati con farmaci epatotossici o che usano sostanze epatotossiche è limitata. La sicurezza e l'efficacia di etranacogene dezaparvovec in queste circostanze non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4).

Prima di somministrare etranacogene dezaparvovec a pazienti che assumono medicinali potenzialmente epatotossici o che utilizzano altri agenti epatotossici (inclusi alcool, prodotti erboristici e integratori alimentari potenzialmente epatotossici) e quando si deve decidere se tali agenti siano o meno accettabili dopo il trattamento con etranacogene dezaparvovec, il medico deve considerare che tali agenti potrebbero ridurre l'efficacia di etranacogene dezaparvovec e aumentare il rischio di reazioni epatiche più gravi, soprattutto durante il primo anno successivo alla somministrazione di etranacogene dezaparvovec (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni con agenti che possono ridurre o aumentare le concentrazioni plasmatiche dei corticosteroidi

Gli agenti che possono ridurre o aumentare la concentrazione plasmatica dei corticosteroidi (ad es., gli agenti che inducono o inibiscono il citocromo P450 3A4) possono diminuire l'efficacia del regime di corticosteroidi o aumentarne gli effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.4).

Vaccinazioni

Prima dell'infusione di etranacogene dezaparvovec, assicurarsi che le vaccinazioni del paziente siano aggiornate. Per consentire una terapia immunomodulante concomitante potrebbe essere necessario modificare il programma di vaccinazione del paziente (vedere paragrafo 4.4). I vaccini vivi non devono essere somministrati ai pazienti durante la terapia immunomodulante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Non sono stati condotti studi specifici sulla fertilità animale/embriofetale per dimostrare se l'uso in donne in età fertile e durante la gravidanza possa essere dannoso per il neonato (rischio teorico di integrazione dei vettori virali nelle cellule fetali per trasmissione verticale).

Non sono disponibili dati che raccomandino una durata specifica delle misure contraccettive nelle donne in età fertile. Pertanto, Hemgenix non è raccomandato nelle donne in età fertile.

Contracezione dopo la somministrazione nei maschi

Negli studi clinici, dopo la somministrazione di etranacogene dezaparvovec, il DNA del vettore virale è stato temporaneamente rilevabile nello sperma (vedere paragrafo 5.2).

Nei 12 mesi successivi alla somministrazione di etranacogene i pazienti in età fertile trattati con etranacogene dezaparvovec e le loro partner in età fertile devono prevenire o rinviare eventuali gravidanze utilizzando una contraccezione a barriera.

I maschi trattati con Hemgenix non devono donare lo sperma onde ridurre al minimo il rischio di una potenziale trasmissione germinale per linea paterna (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

L'esperienza sull'uso di questo medicinale durante la gravidanza non è disponibile. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con Hemgenix. Non è noto se questo medicinale possa causare danni al feto se somministrato a una donna in gravidanza o se possa influire sulla capacità riproduttiva. Hemgenix non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se etranacogene dezaparvovec sia escreto nel latte materno. Non può essere escluso un rischio per i neonati/lattanti. Hemgenix non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Gli effetti sulla fertilità maschile sono stati valutati in studi animali su topi. Non è stato osservato alcun impatto avverso sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'infusione di etranacogene dezaparvovec può influire lievemente sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. A causa delle potenziali reazioni avverse, come capogiri temporanei, affaticamento e cefalea, che si sono verificate poco dopo la somministrazione di etranacogene dezaparvovec, è opportuno consigliare ai pazienti cautela durante la guida e nell'uso di macchinari fino a quando non siano certi che questo medicinale non ha effetti avversi su di loro (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse al farmaco (ADR, *adverse drug reactions*) più frequentemente riportate negli studi clinici con etranacogene dezaparvovec sono state: cefalea (molto comune 31,6% dei pazienti), aumento dell'ALT (molto comune; 22,8% dei pazienti), aumento dell'AST (molto comune; 17,5% dei pazienti) e sindrome simil-influenzale (molto comune; 14% dei pazienti).

Elenco tabulare delle reazioni avverse

La Tabella 3 fornisce una panoramica di tutte le ADR che si sono verificate negli studi clinici con etranacogene dezaparvovec condotti su 57 pazienti. Le ADR sono classificate in base alla classificazione per sistemi e organi MedDRA e alla frequenza. Le ADR sono elencate in base alla seguente convenzione per categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di frequenza.

Tabella 3. Reazioni avverse al farmaco osservate in studi clinici con etranacogene dezaparvovec

Classificazione per sistemi e organi (SOC) MedDRA	ADR (termine preferito)	Frequenza per paziente
Patologie del sistema nervoso	Cefalea (mal di testa)	Molto comune
	Capogiro	Comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Esami diagnostici	Sindrome simil-influenzale	Molto comune
	Affaticamento, malessere	Comune
	Aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della proteina C-reattiva	Molto comune
	Aumento della creatinfosfochinasi ematica, aumento della bilirubina ematica	Comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Reazione correlata all'infusione (ipersensibilità, reazione nel sito di infusione, capogiri, prurito oculare, vampate di calore, dolore addominale superiore, orticaria, fastidio al torace, piressia)	Molto comune*

*La frequenza deriva da reazioni correlate all'infusione aggregate su un concetto medico simile. Si sono verificate singole reazioni all'infusione in 1-2 soggetti con frequenza comune (incidenza tra 1,8 e 3,5%).

Esami epatici anomali

La Tabella 4 descrive le anomalie degli esami epatici in seguito alla somministrazione di Hemgenix. Gli aumenti di ALT sono ulteriormente caratterizzati, poiché possono essere accompagnati da una ridotta attività del Fattore IX e possono indicare la necessità di iniziare un trattamento con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 4. Esami epatici anomali nei pazienti trattati con 2×10^{13} cg/kg di peso corporeo di etranacogene dezaparvovec negli studi clinici

Aumento dei parametri di laboratorio ^a	Numero di pazienti (%) N = 57
Aumento ALT > ULN^b	23 (40,4%)
> ULN – 3,0 x ULN ^c	17 (29,8%)
> 3,0 – 5,0 x ULN ^d	1 (1,8%)
> 5,0 – 20,0 x ULN ^e	1 (1,8%)
Aumento AST > ULN^b	24 (42,1%)
> ULN – 3,0 x ULN ^c	19 (33,3%)
> 3,0 – 5,0 x ULN ^d	4 (7,0%)
Aumento Bilirubina > ULN^b	14 (24,6%)
> ULN – 1,5 x ULN ^c	12 (21,1%)

Abbreviazioni: ULN = Upper Limit of Normal; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

^aVengono presentati i gradi di valori CTCAE post-dose più alti

^bNon tutti i pazienti con anomalie di laboratorio >ULN hanno raggiunto il grado 1 CTCAE a causa di elevati livelli basali

^cCTCAE Grado 1

^dCTCAE Grado 2

^eCTCAE Grado 3

Descrizione di alcune specifiche reazioni avverse

Reazioni correlate all'infusione

Negli studi clinici con etranacogene dezaparvovec sono state osservate reazioni correlate all'infusione di severità da lieve a moderata in 7 soggetti su 57 (12,3%). L'infusione è stata temporaneamente interrotta in 3 pazienti e ripresa ad una velocità di infusione più lenta dopo il trattamento con antistaminici e/o corticosteroidi. In 1 paziente l'infusione è stata interrotta e non ripresa (vedere paragrafo 5.1).

Ipertransaminasemia immunomediata

Negli studi clinici si sono avute reazioni avverse consistenti in valori aumentati dell'ALT a seguito del trattamento in 13 pazienti su 57 (22,8%). L'insorgenza di aumenti dell'ALT variava dal 22° al 78° giorno dopo la somministrazione della dose. A 9 dei 13 pazienti con valori aumentati dell'ALT è stato somministrato un ciclo di corticosteroidi a scalare. La durata media del trattamento con corticosteroidi per questi pazienti è stata di 81,4 giorni. Nove dei 13 pazienti con valori aumentati dell'ALT hanno anche avuto aumenti dell'AST. Tutti gli eventi avversi correlati al trattamento consistenti in valori aumentati dell'ALT sono stati non gravi e si sono risolti entro 3-127 giorni.

Immunogenicità

Negli studi clinici con etranacogene dezaparvovec non è stato osservato alcuno sviluppo di inibitori del fattore IX.

In tutti i pazienti trattati con etranacogene dezaparvovec è stata osservata una risposta immunitaria umorale prolungata attesa al capsido dell'AAV5 infuso. I livelli di anticorpi anti-AAV5 sono aumentati al di sopra del limite superiore di quantificazione di 1:8748 entro la terza settimana dopo la

somministrazione della dose e sono rimasti elevati al di sopra del limite superiore di quantificazione quando sono stati misurati al 24° mese dopo la somministrazione della dose.

Segnalazione di reazioni avverse sospette

È importante segnalare le sospette reazioni avverse dopo l'autorizzazione del medicinale in quanto ciò consente il monitoraggio continuo del rapporto rischi/benefici del medicinale. Gli operatori sanitari sono invitati a segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati di studi clinici relativi al sovradosaggio con etranacogene dezaparvovec.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: non ancora assegnata; Codice ATC: non ancora assegnato.

Meccanismo d'azione

Etranacogene dezaparvovec è un medicinale di terapia genica progettato per introdurre negli epatociti una copia della sequenza di DNA codificante il fattore IX umano per affrontare la causa principale dell'emofilia B. Etranacogene dezaparvovec è costituito da una sequenza di DNA codificante ottimizzata per il codone della variante Padova con guadagno di funzione (*gain-of-function*) del fattore IX umano (hFIXco-Padova), sotto il controllo del promotore LP1 specifico per il fegato, incapsulata in un vettore ricombinante adenovirus-associato di sierotipo 5 (AAV5), non replicante (vedere paragrafo 2.1). In seguito a una singola infusione endovenosa, etranacogene dezaparvovec mira preferenzialmente alle cellule epatiche, dove il DNA vettoriale risiede quasi esclusivamente in forma episomale (vedere paragrafo 5.3 di seguito). Dopo la trasduzione, etranacogene dezaparvovec dirige l'espressione epato-specifica a lungo termine della proteina del fattore IX Padova. Di conseguenza, etranacogene dezaparvovec migliora parzialmente o completamente il deficit di attività procoagulante del fattore IX circolante nei pazienti con emofilia B.

Efficacia clinica e sicurezza

La sicurezza e l'efficacia di etranacogene dezaparvovec sono state valutate in due studi prospettici in aperto, a dose singola e a braccio singolo, uno studio di fase IIb condotto negli Stati Uniti e uno studio multinazionale di fase III condotto negli Stati Uniti, nel Regno Unito e nell'Unione Europea. Entrambi gli studi hanno arruolato pazienti adulti di sesso maschile (intervallo di peso corporeo: da 58 a 169 kg) con emofilia B moderatamente severa o severa ($\leq 2\%$ dell'attività del fattore IX; N=3 nella fase IIb e N=54 nella fase III), che hanno ricevuto una singola dose endovenosa di 2×10^{13} cg/kg di peso corporeo di etranacogene dezaparvovec e sono entrati in un periodo di follow-up di 5 anni.

Nello studio pivotal di fase III, un totale di N=54 pazienti maschi, di età compresa tra 19 e 75 anni all'arruolamento (n=47 ≥ 18 e < 65 anni; n=7 ≥ 65 anni) con emofilia B moderatamente severa o severa ha completato una fase osservazionale di lead-in di ≥ 6 mesi con profilassi standard di routine del fattore IX, dopo la quale i pazienti hanno ricevuto una singola dose endovenosa di etranacogene dezaparvovec. Le visite di follow-up post-trattamento sono state effettuate regolarmente e 53/54 pazienti hanno completato almeno 18 mesi di follow-up. Un paziente, che aveva 75 anni allo screening, è morto di shock cardiogeno al 15° mese dopo l'assunzione della dose, evento che è stato confermato non essere correlato al trattamento. I restanti 53/54 pazienti continueranno il follow-up per un totale di 5 anni dopo la somministrazione. Di questi, un paziente ha ricevuto una dose parziale (10%) di etranacogene dezaparvovec a causa di una reazione all'infusione nel corso della stessa. Tutti i pazienti erano in terapia

profilattica sostitutiva con fattore IX prima della somministrazione di etranacogene dezaparvovec. Gli anticorpi neutralizzanti anti-AAV5 preesistenti erano presenti in 21 dei 54 pazienti (38,9%) al basale. L'obiettivo primario di efficacia per lo studio di fase III era valutare la riduzione del tasso annuale di sanguinamenti (ABR, *annualised bleeding rate*) tra il 7° e il 18° mese dopo l'assunzione della dose, cioè dopo che si fosse stabilita l'espressione stabile del fattore IX entro il 6° mese dopo l'assunzione della dose, rispetto al periodo osservazionale di lead-in. A questo scopo, sono stati presi in considerazione tutti gli episodi di sanguinamento indipendentemente dalla valutazione dello sperimentatore. I risultati di efficacia hanno mostrato la superiorità di etranacogene dezaparvovec rispetto alla profilassi continua di routine con il fattore IX (vedere Tabella 5).

Tabella 5. Eventi di sanguinamento e tasso annualizzato di sanguinamento

Numero	≥6 mesi Periodo di lead-in FAS (N=54)	7-18 mesi post-dose FAS (N=54)	≥6 mesi Periodo di lead-in (N=53) ^{***}	7-18 mesi post-dose (N=53) ^{***}
Numero di pazienti con sanguinamenti	40 (74,1%)	20 (37,0%)	40 (75,5%)	19 (35,8%)
Numero di pazienti con nessun sanguinamento	14 (25,9%)	34 (63,0%)	13 (24,5%)	34 (64,2%)
Numero di sanguinamenti	136	54	136	49
Numero di anni persona per eventi di sanguinamento	33,12	49,78		
ABR ^{**} aggiustato* (IC al 95%) per qualsiasi sanguinamento	4,19 (3,22, 5,45)	1,51 (0,81, 2,82)	3,89 (2,93, 5,16)	1,07 (0,63, 1,82)
Riduzione dell'ABR (da lead-in a post-trattamento) IC di Wald al 95% a 2 code valore p a 1 coda ^{****}	-	64% (36%, 80%) 0,0002		72% (57%, 83%) p<0,0001
Numero di pazienti con sanguinamenti gravi	10 (18,5%)	7 (13%)	-	-
Numero di pazienti con sanguinamenti molto gravi	3 (5,6%)	2 (3,7%)	-	-
ABR aggiustato per sanguinamenti spontanei valore p a 1 coda	1,52	0,44 p=0,0034	-	-
ABR aggiustato per sanguinamenti articolari valore p a 1 coda	2,35	0,51 p<0,0001	-	-
ABR aggiustato per sanguinamenti traumatici valore p a 1 coda	2,09	0,62 p<0,0001	-	-

Abbreviazioni: ABR (annualised bleeding rate) = tasso annualizzato di sanguinamenti; FAS (Full Analysis Set) = serie completa di analisi eseguite su tutti i 54 pazienti trattati; IC = intervallo di confidenza

*ABR aggiustato: il tasso ABR aggiustato e il confronto dell'ABR tra il periodo di lead-in e il periodo post-trattamento sono stati stimati mediante un modello statistico (ossia mediante un modello di regressione binomiale negativa con equazioni di stima generalizzate per adattarsi a misure ripetute per il disegno abbinato dello studio con un parametro di compensazione per tenere conto dei periodi di raccolta differenziali; il periodo di trattamento è stato incluso come covariata categorica).

**L'ABR è stato misurato dal 7° al 18° mese dopo l'infusione di etranacogene dezaparvovec, assicurando che questo periodo rappresentasse l'espressione del fattore IX allo stato stazionario dal transgene.

***I dati sulla popolazione includono tutti i pazienti trattati, ad eccezione di un paziente con un titolo anticorpale anti-AAV5 neutralizzante preesistente di 1:3212 che non ha risposto al trattamento, cioè non ha mostrato espressione e attività del fattore IX dopo l'assunzione della dose.

****Il valore p a 1 coda $\leq 0,025$ per il post-trattamento/lead-in < 1 è stato considerato statisticamente significativo.

Dopo una dose singola di etranacogene dezaparvovec sono stati osservati aumenti clinicamente rilevanti dell'attività del fattore IX misurati mediante il test one stage (basato su aPTT) (vedere Tabella 6). L'attività del fattore IX è stata misurata anche con il test cromogenico e i risultati sono stati inferiori rispetto ai risultati del test one stage (basato su aPTT): il rapporto medio tra l'attività del fattore IX con il saggio cromogenico e con il test one stage variava da 0,408 a 0,547 dal 6° al 24° mese dopo l'assunzione della dose.

Tabella 6. Attività del fattore IX non contaminata² a 6, 12, 18 e 24 mesi (FAS; test one stage (basato su aPTT))

	Basale ¹ (N=54) ²	6 mesi post-dose (N=51) ²	12 mesi post-dose (N=50) ^{2#}	18 mesi post-dose (N=50) ²	24 mesi post-dose ⁵ (N=50) ²
% media (SD)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,40)	36,66 (18,96)
% mediana (min, max)	1,0 (1,0, 2,0)	37,30 (8,2, 97,1)	39,90 (5,9, 113,0)	33,55 (4,5, 122,9)	33,85 (4,7, 99,2)
Variazione rispetto al basale Media (SE) ³ dei minimi quadrati (LS) IC 95% valore p a 1 coda ⁴	N/A	36,18 (2,432) 31,41 - 40,95 p<0,0001	38,81 (2,442) 34,01 - 43,60 p<0,0001	34,31 (2,444) 29,52 - 39,11 p<0,0001	34,13 (2,325) 29,57 - 38,69 p<0,0001

Abbreviazioni: aPTT (activated Partial Thromboplastin Time) = tempo di tromboplastina parziale attivata; IC (confidence interval) = intervallo di confidenza; FAS (Full Analysis Set) = serie completa di analisi eseguita su tutti i 54 pazienti trattati; LS (Least Squares) = minimi quadrati; max = massimo; min = minimo; N/A = non applicabile; SD (Standard Deviation) = deviazione standard; SE (Standard Error) = errore standard.

¹Basale: l'attività del fattore IX al basale è stata ascritta in base alla gravità storica dell'emofilia B del soggetto documentata nella scheda di raccolta dati sul caso. Se il soggetto aveva un deficit di fattore IX grave documentato (livello plasmatico di fattore IX $< 1\%$), il livello di attività del fattore IX al basale ascritto era dell'1%. Se il soggetto aveva un deficit di fattore IX moderatamente grave documentato (livello plasmatico di fattore IX $\geq 1\%$ e $\leq 2\%$), il livello di attività del fattore IX al basale ascritto era del 2%.

²Non contaminato: sono stati esclusi i campioni di sangue prelevati entro 5 emivite dall'uso del fattore IX esogeno. Per determinare la contaminazione sono stati presi in considerazione sia la data che l'ora dell'uso del fattore IX esogeno e il prelievo ematico. Ai pazienti con valori post-trattamento del laboratorio centrale non contaminati pari a zero è stato assegnato un valore di variazione rispetto al basale di zero per questa analisi e i loro valori post-basale sono stati impostati su un valore uguale al valore basale. Il fattore IX al basale è stato calcolato in base alla gravità storica dell'emofilia B documentata nella scheda di raccolta dati sul caso. Il FAS comprendeva 1 paziente che aveva ricevuto solo il 10% della dose prevista, 1 paziente deceduto nel 15° mese dopo la somministrazione a causa di una malattia concomitante non correlata, 1 paziente con un titolo di anticorpi neutralizzanti anti-AAV5 preesistenti di 1:3212 che non ha risposto al trattamento e 1 paziente con contaminazione da fattore IX esogeno. Di conseguenza, i dati relativi alla popolazione includevano da 54 a 50 pazienti con prelievi non contaminati.

³Media dei minimi quadrati (SE): media ottenuta con un modello misto lineare da misurazioni ripetute con la visita come covariata categorica.

⁴Un valore p a 1 coda $\leq 0,025$ post-trattamento al di sopra del basale è stato considerato statisticamente significativo.

⁵Per il 24° mese i dati sono stati basati su un'analisi ad hoc e il valore p non è stato aggiustato per la molteplicità.

L'esordio dell'espressione della proteina del fattore IX dopo l'assunzione della dose è stato rilevabile dalla prima misurazione non contaminata alla terza settimana. In generale, sebbene sia più variabile, il profilo cinetico della proteina del fattore IX durante il periodo post-trattamento ha avuto un andamento simile a quello dell'attività del fattore IX.

L'analisi di durabilità dell'attività del fattore IX ha mostrato livelli stabili di fattore IX da 6 mesi fino a 24 mesi. L'analisi di durabilità ha mostrato un andamento dell'attività del fattore IX post-dose per etranacogene dezaparvovec simile a quello del suo predecessore, la terapia genica rAAV5-hFIX

codificante per il fattore IX umano di tipo wild in uno studio clinico precedente, che ha mostrato un'attività stabile del fattore IX post-dose da 6 mesi fino a 5 anni (vedere paragrafo 5.3).

Sebbene in pazienti con anticorpi neutralizzanti anti-AAV5 preesistenti sia stata osservata un'attività del fattore IX media complessivamente più bassa, non è stata identificata alcuna correlazione clinicamente significativa tra il titolo anticorpale anti-AAV5 preesistente dei pazienti e l'attività del loro fattore IX a 18 mesi dall'assunzione della dose (vedere Tabella 7). In un paziente con un titolo anticorpale anti-AAV5 preesistente allo screening di 1:3212 non è stata osservata alcuna risposta al trattamento con etranacogene dezaparvovec, che non ha espresso il fattore IX né alcuna sua attività.

Tabella 7. Livelli di attività del fattore IX endogeno post-dose in pazienti con e senza anticorpi anti-AAV5 neutralizzanti preesistenti (FAS; test one stage (basato su aPTT))

	Numero di pazienti	Attività media del fattore IX (%) (SD)	Attività mediana del fattore IX (%) (min, max)	Variazione rispetto al basale		
				Media dei minimi (LS) quadrati (SE) [†]	IC 95%	valore p a 1 coda
Con anticorpi neutralizzanti anti-AAV5 preesistenti						
Basale	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0, 2,0)	N/A	N/A	N/A
Mese 6	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2, 90,4)	30,79 (3,827)	23,26 - 38,32	<0,0001
Mese 12	18	35,54 (17,84)	39,95 8,5, 73,6)	31,59 (3,847)	24,02 - 39,16	<0,0001
Mese 18	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3, 57,9)	26,83 (3,854)	19,24 - 34,41	<0,0001
Mese 24	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1, 88,3)	28,35 (3,928)	20,62 - 36,08	<0,0001
Senza anticorpi neutralizzanti anti-AAV5 preesistenti						
Basale	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0, 2,0)	N/A	N/A	N/A
Mese 6	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4, 97,1)	39,46 (3,172)	33,23 - 45,69	<0,0001
Mese 12	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9, 113,0)	43,07 (3,176)	36,83 - 49,31	<0,0001
Mese 18	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5, 122,9)	38,72 (3,172)	32,49 - 44,95	<0,0001
Mese 24	33	38,55 (19,19)	35,40 (4,7, 99,2)	37,40 (2,933)	31,64 - 43,16	<0,0001

Abbreviazioni: FAS (Full Analysis Set) = serie completa di analisi eseguite su tutti i 54 pazienti trattati; aPTT (activated partial thromboplastin time) = tempo di tromboplastina parziale attivata; IC (confidence interval) = intervallo di confidenza; LS (Least Square) = minimi quadrati; max = massimo; min = minimo; N/A = non applicabile; SD (Standard Deviation) = deviazione standard; SE (Standard Error) = errore standard.

[†] Media dei minimi quadrati (SE): da modello misto lineare da misurazioni ripetute con la visita come covariata categorica.

Lo studio ha anche dimostrato la superiorità di etranacogene dezaparvovec 18 mesi dopo la somministrazione rispetto alla profilassi di routine con fattore IX esogeno nel periodo di lead-in (vedere Tabella 8). L'ABR per gli episodi di sanguinamento trattati con il fattore IX nel periodo post-dose dal 7° al 18° mese si è ridotto del 77% (vedere Tabella 5).

Tabella 8. Tassi annualizzati di sanguinamento per gli episodi di sanguinamento trattati con fattore IX

	≥6 mesi Periodo di lead-in FAS (N=54)	7-18 mesi post-dose FAS (N=54)
Numero di pazienti con sanguinamenti trattati con fattore IX	37/54 (68,5%)	15/54 (27,8%)
Numero di sanguinamenti trattati con fattore IX	118	30
ABR aggiustato (IC al 95%) per sanguinamenti trattati con fattore IX	3,65 (2,82, 4,74)	0,84 (0,41, 1,73)
Rapporto ABR per sanguinamenti trattati con fattore IX (da post-trattamento a lead-in) IC di Wald al 95% a 2 code valore p a 1 coda	-	0,23 (0,12, 0,46) p<0,0001
ABR aggiustato (IC al 95%) per sanguinamenti spontanei trattati con fattore IX	1,34 (0,87, 2,06)	0,45 (0,15, 1,39)
Rapporto ABR per sanguinamenti spontanei trattati con fattore IX (da post-trattamento a lead- in) IC di Wald al 95% a 2 code valore p a 1 coda	-	0,34 (0,11, 1,00) p= 0,0254
ABR aggiustato (IC al 95%) per sanguinamenti articolari trattati con fattore IX	2,13 (1,58, 2,88)	0,44 (0,19, 1,00)
Rapporto ABR per sanguinamenti articolari trattati con fattore IX (da post-trattamento a lead- in) IC di Wald al 95% a 2 code valore p a 1 coda	-	0,20 (0,09, 0,45) p<0,0001

Abbreviazioni: ABR (annualised bleeding rate) = tasso annualizzato di sanguinamento; FAS (Full Analysis Set) = serie completa di analisi eseguite su tutti i 54 soggetti trattati; IC = intervallo di confidenza

Il consumo medio di terapia sostitutiva con fattore IX è diminuito significativamente di 248.825,0 UI/anno/paziente (98,42%; p a 1 coda < 0,0001) tra il 7° e il 18° mese e di 248.392,6 UI/anno/paziente (96,52%; p a 1 coda < 0,0001) tra il 7° e il 24° mese dopo il trattamento con etranacogene dezaparvovec rispetto alla profilassi standard di routine con fattore IX durante il periodo di lead-in. Dal giorno 21 fino ai mesi dal 7° al 24°, 52 dei 54 pazienti trattati (96,3%) sono rimasti privi di profilassi continua di routine con fattore IX.

Complessivamente, nello studio di fase III sono stati osservati risultati simili 24 mesi dopo l'assunzione della dose. Si noti che nessuno dei pazienti ha mostrato evidenza di inibitori neutralizzanti il fattore IX derivato da etranacogene dezaparvovec nei 2 anni successivi alla dose. Analogamente, nessuno dei 3 pazienti arruolati nello studio di fase IIb ha mostrato evidenza di inibitori neutralizzanti nei 3 anni dopo la somministrazione. I 3 pazienti hanno mostrato aumenti clinicamente rilevanti dell'attività del fattore IX e hanno interrotto la profilassi sostitutiva di routine del fattore IX nei 3 anni dopo l'assunzione della dose.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Hemgenix in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'emofilia B (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Approvazione subordinata a condizioni

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura “subordinata a condizioni”. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L’Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione, biotrasformazione ed eliminazione

E’ atteso che la proteina del fattore IX derivata da etranacogene dezaparvovec prodotta nel fegato abbia una distribuzione e una via catabolica simili a quelle della proteina del fattore IX nativo endogeno in soggetti senza deficit di fattore IX (vedere paragrafo 5.1).

Farmacocinetica clinica della disseminazione del vettore virale (*shedding*)

La farmacocinetica della disseminazione del vettore virale nelle secrezioni e nelle escrezioni del paziente è stata caratterizzata dopo la somministrazione di etranacogene dezaparvovec mediante un test basato sulla tecnica della reazione a catena della polimerasi sensibile (PCR) per rilevare le sequenze di DNA del vettore virale rispettivamente in campioni di sangue e di sperma. Questo saggio è sensibile al DNA transgenico, compresi frammenti di DNA degradato. Il test non indica se il DNA sia presente nel capsido del vettore, nelle cellule o nella fase fluida della matrice (ad es., nel plasma sanguigno, nel liquido seminale), o se sia presente un vettore intatto.

Nello studio di fase III è stato osservato il DNA vettoriale rilevabile con concentrazioni massime di DNA vettoriale dopo l’assunzione della dose nel sangue (n = 53/54) e nello sperma (n = 42/54) ad un tempo mediano (T_{max}) rispettivamente di 4 ore e 42 giorni. Le concentrazioni medie del picco erano $2,2 \times 10^{10}$ copie/mL e $3,8 \times 10^5$ copie/mL rispettivamente nel sangue e nello sperma. Dopo aver raggiunto il massimo in una matrice, la concentrazione di DNA transgenico diminuisce costantemente. Lo stato negativo allo *shedding* nei pazienti è stato definito come 3 campioni consecutivi con concentrazioni di DNA vettoriale inferiori al limite di rilevazione (<LOD). In base a questa definizione, un totale del 56% (30/54) dei pazienti ha raggiunto l’assenza di DNA vettoriale nel sangue e del 69% (37/54) nello sperma entro il 24° mese. Il tempo mediano trascorso fino all’assenza di *shedding* è stato di 52,3 settimane nel sangue e di 45,8 settimane nello sperma a 24 mesi dall’assunzione della dose. Alcuni soggetti non hanno restituito il numero di campioni di sangue e di sperma richiesto per valutare lo stato di *shedding* come da definizione. Considerando i risultati ottenuti dai 2 campioni consecutivi disponibili finali, un totale di 40/54 (74%) e 47/54 (87%) pazienti ha raggiunto l’assenza di DNA vettoriale rispettivamente nel sangue e nello sperma a 24 mesi dall’assunzione della dose.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

Nello studio di fase III, la maggior parte (n=45) dei pazienti presentava una funzionalità renale normale (clearance della creatinina (CLcr) = ≥ 90 mL/min definita dall’equazione di Cockcroft-Gault), 7 pazienti presentavano compromissione renale lieve (CLcr = da 60 a 89 mL/min) e 1 paziente presentava compromissione renale moderata (CLcr = da 30 a 59 mL/min).

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell’attività del fattore IX tra questi pazienti.

Etranacogene dezaparvovec non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa (CLcr = da 15 a 29 mL/min) o malattia renale allo stadio terminale (CLcr <15 mL/min).

Pazienti con insufficienza epatica

Nello studio di fase III, pazienti con vari livelli di steatosi epatica al basale non hanno mostrato differenze clinicamente rilevanti nei livelli di attività del fattore IX.

I pazienti con grave compromissione epatica e fibrosi avanzata non sono stati studiati (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità generale

Gli studi preclinici sono stati avviati con un prodotto di terapia genica costituito da un vettore ricombinante adenovirus-associato di sierotipo 5 (AAV5), non replicante che esprime il tipo wild del fattore IX della coagulazione umano (rAAV5-hFIX). Etranacogene dezaparvovec (rAAV5-hFIX-Padova) è stato successivamente sviluppato dall'rAAV5-hFIX mediante introduzione di una variazione di 2 nucleotidi nel transgene per il fattore IX umano, generando in tal modo la variante Padova naturale del fattore IX, che mostra un'attività significativamente aumentata (vedere paragrafo 5.1).

Il livello di dose al quale non è stato osservato alcun effetto avverso (NOAEL) era 9×10^{13} cg/kg di peso corporeo in primati non umani, che è circa 5 volte superiore alla dose raccomandata per l'uomo di etranacogene dezaparvovec di 2×10^{13} cg/kg di peso corporeo.

La biodistribuzione di etranacogene dezaparvovec e del suo predecessore è stata valutata in topi e primati non umani dopo somministrazione endovenosa (vedere paragrafo 5.3). La distribuzione preferenziale dose-dipendente nel fegato è stata confermata sia per i vettori che per la loro espressione transgenica.

Genotossicità

I rischi genotossici e riproduttivi sono stati valutati con l'rAAV5-hFIX. L'analisi del sito di integrazione nel DNA genomico dell'ospite è stata eseguita su tessuto epatico di topi e primati non umani ai quali era stato somministrato per via endovenosa rAAV5-hFIX fino a una dose di $2,3 \times 10^{14}$ cg/kg di peso corporeo, corrispondente a circa 10 volte la dose raccomandata per l'uomo. Le sequenze di DNA vettoriale rAAV5-hFIX recuperate rappresentavano quasi esclusivamente forme episomali che non erano integrate nel DNA ospite. Il rimanente basso livello di DNA rAAV5-hFIX integrato è stato distribuito in tutto il genoma ospite senza integrazione preferita nei geni associati con la mediazione di trasformazione maligna nell'uomo (vedere paragrafo 4.4 Rischi di neoplasia maligna in seguito ad integrazione vettoriale).

Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi specifici con etranacogene dezaparvovec. Sebbene non esistano modelli animali del tutto adeguati ad affrontare il potenziale tumorigeno e cancerogeno di etranacogene dezaparvovec nell'uomo, i dati tossicologici non suggeriscono preoccupazione per la tumorigenicità.

Tossicità riproduttiva e sullo sviluppo

Non sono stati condotti studi specifici sulla tossicità riproduttiva e sullo sviluppo di etranacogene dezaparvovec, e nemmeno valutazioni embriofetali e sulla fertilità, in quanto la popolazione di pazienti da trattare con Hemgenix è per lo più di sesso maschile. Il rischio di trasmissione germinale dopo somministrazione di $2,3 \times 10^{14}$ cg/kg di peso corporeo di rAAV5-hFIX, cioè una dose approssimativamente 10 volte superiore a quella raccomandata per l'uomo, è stato valutato nei topi. La somministrazione di rAAV5-hFIX ha dimostrato che il DNA vettoriale è rilevabile negli organi riproduttivi e nello sperma degli animali maschi. Tuttavia, in seguito all'accoppiamento di questi topi con femmine naïve a 6 giorni dalla somministrazione, non è stato rilevato DNA vettoriale rAAV5-hFIX nei tessuti riproduttivi femminili né nella prole, indicando assenza di trasmissione germinale per via paterna.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Polisorbato-20
Potassio cloruro
Potassio diidrogeno fosfato

Sodio cloruro
Sodio idrogeno fosfato
Acido cloridrico (per la regolazione del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

In seguito a diluizione

Una volta diluito con una soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) (vedere paragrafo 6.6), Hemgenix può essere conservato tra 15 °C e 25 °C nella sacca da infusione al riparo dalla luce. Tuttavia, la somministrazione della dose di etranacogene dezaparvovec al paziente deve essere completata entro 24 ore dalla preparazione della dose.

La stabilità dopo la diluizione è stata determinata per sacche da infusione in copolimero di polietilene/polipropilene (PE/PP) prive di cloruro di polivinile (PVC) con soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Diluire prima dell'uso.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 mL di soluzione in un flaconcino di vetro di tipo I con tappo (gomma clorobutilica), sigillo in alluminio con capsula di chiusura a strappo.

Hemgenix è fornito in un flaconcino contenente 10 mL.

Il numero totale di flaconcini in ciascuna confezione finita corrisponde al dosaggio richiesto per un singolo paziente, basato sul peso corporeo, ed è riportato sulla confezione.

6.6 Precauzioni speciali per lo smaltimento e altre manipolazioni

Precauzioni da prendere prima di manipolare o somministrare il medicinale

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati (OGM).

Durante la preparazione e la somministrazione di etranacogene dezaparvovec si devono indossare dispositivi di protezione individuale, compresi guanti, occhiali di protezione, indumenti protettivi e mascherine.

Preparazione di etranacogene dezaparvovec prima della somministrazione

1. Usare tecniche asettiche per la preparazione e la somministrazione di etranacogene dezaparvovec.
2. Usare il flaconcino/i di etranacogene dezaparvovec solo una volta (flaconcino/i monouso).

3. Verificare la dose necessaria di etranacogene dezaparvovec in base al peso corporeo del paziente. Il numero totale di flaconcini in ciascuna confezione finita corrisponde al dosaggio necessario per ciascun singolo paziente in base al peso corporeo.
4. Etranacogene dezaparvovec deve essere diluito con una soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) prima della somministrazione.
 - Prelevare il volume della dose calcolata di Hemgenix (in mL) dalle sacche da infusione da 500 mL di soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Il volume da prelevare varia in base al peso corporeo del paziente.
 - o Per i pazienti di peso corporeo inferiore a 120 kg, prelevare il volume di soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) corrispondente alla dose totale di Hemgenix (in mL) da una sacca da infusione da 500 mL.
 - o Per i pazienti di peso corporeo superiore o uguale a 120 kg, prelevare il volume di soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) corrispondente alla dose totale di Hemgenix (in mL) da due sacche da infusione da 500 mL, prelevando metà del volume da ciascuna delle due sacche da infusione da 500 mL.
 - Aggiungere successivamente la dose necessaria di etranacogene dezaparvovec alle sacche da infusione per riportare il volume totale in ciascuna sacca a 500 mL.
5. Aggiungere la dose di Hemgenix direttamente nella soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Non aggiungere la dose di Hemgenix nell'aria della sacca da infusione durante la diluizione.
6. Capovolgere delicatamente le sacche da infusione almeno 3 volte per miscelare la soluzione e garantire una distribuzione uniforme del prodotto diluito.
7. Per evitare la formazione di schiuma:
 - non agitare il flaconcino o i flaconcini di etranacogene dezaparvovec e la/le sacca/sacche da infusione preparate;
 - non usare aghi filtranti durante la preparazione di etranacogene dezaparvovec.
8. Per ridurre il rischio di fuoriuscite e/o formazione di aerosol, le sacche da infusione devono essere collegate a un tubo per infusione riempito con soluzione per iniezione sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
9. Prima dell'uso, collegare il tubo per infusione riempito con la soluzione per iniezione sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) alla linea di infusione endovenosa principale, che è stata anch'essa condizionata con soluzione per iniezione sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
10. Usare solo una soluzione per iniezione sterile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) poiché la stabilità di etranacogene dezaparvovec non è stata determinata con altre soluzioni e diluenti.
11. Non somministrare la soluzione diluita di etranacogene dezaparvovec nella stessa linea endovenosa insieme ad altri prodotti.
12. Non utilizzare una linea o porta centrale.

Somministrazione

13. Etranacogene dezaparvovec diluito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione. Una volta diluito, etranacogene dezaparvovec appare come una soluzione limpida e incolore. Se nella sacca da infusione sono visibili particelle, torbidità o alterazione del colore, non utilizzare etranacogene dezaparvovec.
14. Usare il prodotto il più presto possibile dopo la diluizione. Non superare il tempo di conservazione del prodotto diluito oltre il tempo definito nel paragrafo 6.3.
15. Utilizzare un filtro integrato (in linea) da 0,2 µm in polietersulfone (PES).
16. La soluzione diluita di etranacogene dezaparvovec deve essere somministrata in una vena periferica mediante una linea di infusione endovenosa distinta attraverso un catetere venoso periferico.
17. La soluzione di etranacogene dezaparvovec deve essere infusa seguendo rigorosamente le velocità di infusione indicate nel paragrafo 4.2. La somministrazione deve essere terminata entro (\leq) 24 ore dalla preparazione della dose (vedere paragrafo 4.2).
18. Dopo aver infuso l'intero contenuto della sacca (o delle sacche), la linea di infusione deve essere sciacquata alla stessa velocità dell'infusione con una soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per assicurare che venga somministrato tutto l'etranacogene dezaparvovec.

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

In caso di esposizione accidentale, attenersi alle linee guida locali per i rifiuti farmaceutici.

- In caso di esposizione accidentale degli occhi, sciacquare immediatamente gli occhi con acqua per almeno 15 minuti. Non utilizzare soluzioni alcoliche.
- In caso di esposizione accidentale alla punta dell'ago, incoraggiare il sanguinamento della ferita e lavare bene l'area dell'iniezione con acqua e sapone.
- In caso di esposizione accidentale della pelle, pulire accuratamente l'area interessata con acqua e sapone per almeno 15 minuti. Non utilizzare soluzioni alcoliche.
- In caso di inalazione accidentale, portare la persona all'aria aperta.
- In caso di esposizione orale accidentale, sciacquare abbondantemente la bocca con acqua.
- In ogni caso, successivamente consultare un medico.

Le superfici di lavoro e i materiali che potrebbero essere stati a contatto con etranacogene dezaparovec devono essere decontaminati con un idoneo disinfettante ad azione virucida (ad esempio, un disinfettante che rilascia cloro, come l'ipoclorito contenente lo 0,1% di cloro disponibile (1000 ppm)) dopo l'uso.

Precauzioni da prendere per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale non utilizzato e i materiali monouso che possono essere venuti a contatto con Hemgenix (rifiuti solidi e liquidi) devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali per i rifiuti farmaceutici.

Gli operatori sanitari devono essere informati sulla corretta manipolazione dei rifiuti generati da dispositivi ancillari contaminati durante l'uso di Hemgenix.

Le superfici di lavoro e i materiali potenzialmente a contatto con etranacogene dezaparovec devono essere decontaminati con un disinfettante idoneo ad azione virucida (ad esempio, un disinfettante che rilascia cloro come l'ipoclorito contenente lo 0,1% di cloro disponibile (1000 ppm)) dopo l'uso e, se possibile, autoclavati.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Germania

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1715/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

02/2023

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-
AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A
CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

uniQure, Inc.
113 Hartwell Avenue
Lexington, MA 02421
STATI UNITI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, sezione 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSURs*)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107c(7) della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi dall'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan, RMP*)**

Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve eseguire le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio ed eventuali successivi aggiornamenti concordati del RMP.

È necessario inviare un RMP aggiornato:

- Su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA);
- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio viene modificato, soprattutto a seguito della ricezione di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Altre misure di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Hemgenix in ciascuno Stato membro, il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) deve concordare con le autorità nazionali competenti il contenuto e il formato del programma educativo.

Il titolare dell'AIC deve garantire che, in ciascuno Stato membro in cui Hemgenix viene commercializzato, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/chi si prende cura dei pazienti che potrebbero prescrivere, utilizzare o supervisionare la somministrazione di Hemgenix abbiano accesso ai seguenti pacchetti educativi. Questi pacchetti saranno tradotti nella lingua locale per garantire la comprensione delle misure di mitigazione proposte da parte dei medici e pazienti:

- Materiale educativo per il medico
- Pacchetto informativo per il paziente.

Il materiale educativo per il medico è costituito da:

- La guida per gli operatori sanitari;
- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto;
- La guida del paziente/chi si prende cura dei pazienti
- La scheda paziente

Il pacchetto informativo per il paziente è composto da:

- La guida del paziente/chi si prende cura dei pazienti;
- La scheda paziente;
- Il foglio illustrativo per il paziente.

Argomenti fondamentali della guida per gli operatori sanitari:

- Informare il paziente dell'importante rischio identificato di epatotossicità e degli importanti rischi potenziali di trasmissione orizzontale e germinale, sviluppo di anticorpi inibitori del fattore IX, tumorigenicità in relazione all'integrazione del genoma del vettore e tromboembolia, e dettagli su come questi rischi possono essere ridotti al minimo.
- Prima di prendere una decisione terapeutica, l'operatore sanitario deve discutere i rischi, i benefici e le incertezze di Hemgenix con il paziente quando presenta Hemgenix come opzione terapeutica, tra i quali:
 - Che l'uso di Hemgenix richiederà in alcuni casi la somministrazione di corticosteroidi per gestire il danno epatico che questo medicinale potrebbe indurre. Ciò richiede un monitoraggio adeguato della funzionalità epatica dei pazienti e l'astensione dall'uso concomitante di farmaci o agenti epatotossici, per ridurre al minimo il rischio di epatotossicità e un potenziale effetto terapeutico ridotto di Hemgenix.
 - Che un livello elevato di anticorpi neutralizzanti anti-AAV5 preesistenti possa ridurre l'efficacia della terapia con Hemgenix; i pazienti devono essere valutati per il titolo di anticorpi neutralizzanti anti-AAV5 preesistenti prima del trattamento con Hemgenix.
 - Che esiste la possibilità di non rispondere al trattamento con Hemgenix. I pazienti che non rispondono sono comunque esposti a rischi a lungo termine.
 - Che l'effetto a lungo termine del trattamento non può essere previsto.
 - Che non è noto se o in quali condizioni Hemgenix possa essere ri-somministrato ai pazienti che non hanno risposto o hanno perso la risposta.
 - Che i pazienti debbano essere testati per gli inibitori del fattore IX e per monitorare lo sviluppo degli inibitori del fattore IX.
 - Ricordare ai pazienti l'importanza di essere arruolati in un registro per il monitoraggio degli effetti a lungo termine.

L'operatore sanitario deve fornire al paziente la guida per il paziente e la scheda paziente.

Argomenti fondamentali della guida per il paziente/chi si prende cura dei pazienti:

- Importanza di comprendere appieno i benefici e i rischi del trattamento con Hemgenix, ciò che è noto e non ancora noto sugli effetti a lungo termine, relativi sia alla sicurezza che all'efficacia.

- Pertanto, prima di prendere una decisione sull'inizio della terapia, il medico discuterà con il paziente quanto segue:
 - Che Hemgenix, in alcuni casi, richiederà un trattamento con corticosteroidi per superare il danno epatico che questo medicinale può produrre, e che il medico assicurerà che i pazienti siano disponibili per esami del sangue regolari per controllare la risposta a Hemgenix e valutare lo stato di salute del fegato.
I pazienti devono informare l'operatore sanitario sull'uso corrente di corticosteroidi o altri immunosoppressori. Se il paziente non può assumere corticosteroidi, il medico può raccomandare medicinali alternativi per gestire i problemi al fegato.
 - Che l'elevata immunità preesistente contro il vettore virale può ridurre l'efficacia della terapia con Hemgenix; i pazienti devono essere valutati per il titolo di anticorpi neutralizzanti anti-AAV5 preesistenti prima del trattamento con Hemgenix.
 - Che non tutti i pazienti possono beneficiare del trattamento con Hemgenix. I pazienti che non rispondono al trattamento sono comunque esposti a rischi a lungo termine.
 - Descrive in dettaglio come i potenziali rischi importanti di trasmissione orizzontale e germinale, sviluppo di anticorpi inibitori del fattore IX, tumorigenicità in relazione all'integrazione del genoma del vettore virale e tromboembolia possono essere riconosciuti e ridotti al minimo mediante un monitoraggio regolare come raccomandato dai medici, incluso quanto segue:
 - Il paziente deve consultare immediatamente un medico per qualsiasi sintomo indicativo di un evento tromboembolico.
 - I pazienti di sesso maschile in età fertile o le loro partner di sesso femminile devono usare contraccettivi di barriera per un anno dopo la somministrazione di Hemgenix.
 - Che Hemgenix ha una componente di vettore virale e può essere associato ad un aumentato rischio di tumore maligno. È necessario un monitoraggio epatico regolare per almeno 5 anni dopo il trattamento con Hemgenix nei pazienti con fattori di rischio preesistenti per carcinoma epatocellulare.
 - I pazienti non devono donare sangue, sperma o organi, tessuti e cellule per trapianti.
 - Che il paziente riceva una scheda paziente che deve essere mostrata a qualsiasi medico o infermiere ogni volta che il paziente ha un appuntamento medico.
 - L'importanza di partecipare al registro pazienti per una sorveglianza a lungo termine di 15 anni.

Argomenti fondamentali della scheda paziente:

- Questa scheda ha lo scopo di informare gli operatori sanitari che il paziente ha ricevuto Hemgenix per l'emofilia B.
 - Il paziente deve mostrare la scheda paziente a un medico o a un infermiere ad ogni appuntamento.
 - Il paziente deve rivolgersi al medico per qualsiasi sintomo indicativo di un evento tromboembolico.
 - Il paziente deve sottoporsi regolarmente a esami del sangue ed esami come indicato dal proprio medico.
 - La scheda deve avvertire gli operatori sanitari che il paziente può essere sottoposto a trattamento con corticosteroidi per ridurre al minimo il rischio di epatotossicità con Hemgenix.
- **Obbligo di implementare misure post-autorizzative**

Il titolare dell'AIC dovrà completare, entro le scadenze assegnate, le seguenti misure:

Descrizione	Scadenza
Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di etranacogene dezaparvovec in pazienti adulti con emofilia B severa e moderatamente severa (deficit congenito di fattore IX) senza una	31 Dicembre 2044

storia di inibitori del fattore IX, il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve presentare il rapporto di analisi finale di uno studio proveniente da un registro, secondo il protocollo concordato.	
---	--

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

Trattandosi di un'AIC subordinata a condizioni e ai sensi dell'articolo 14-a(4), del regolamento (CE) n. 726/2004, il titolare dell'AIC deve completare, entro il termine stabilito, le seguenti misure:

Descrizione	Scadenza
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di etranacogene dezaparvovec in pazienti adulti con emofilia B severa e moderatamente severa (deficit congenito di fattore IX) senza una storia di inibitori del fattore IX, il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve presentare i risultati finali comprendenti 5 anni di monitoraggio dello Studio CT-AMT-061-01.	30 Giugno 2024
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di etranacogene dezaparvovec in pazienti adulti con emofilia B severa e moderatamente severa (deficit congenito di fattore IX) senza una storia di inibitori del fattore IX, il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve presentare i risultati finali (5 anni) dello Studio CT-AMT-061-02 con 54 pazienti.	31 Ottobre 2025
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di etranacogene dezaparvovec in pazienti adulti con emofilia B severa e moderatamente severa (deficit congenito di fattore IX) senza una storia di inibitori del fattore IX, indipendentemente dal titolo di anticorpi neutralizzanti anti-AAV5 al basale, il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve presentare i risultati dell'analisi ad interim di monitoraggio a 1 anno dopo che i primi 50 pazienti sono stati arruolati nello Studio CSL222_4001.	31 Dicembre 2026

ALLEGATO III

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Hemgenix 1 x 10¹³ copie-genoma/mL concentrato per soluzione per infusione
etranacogene dezaparvovec

2. INDICAZIONE DEL O DEI PRINCIPI ATTIVI

Ogni mL di etranacogene dezaparvovec contiene 1 x 10¹³ copie-genoma.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Saccarosio, polisorbato-20, potassio cloruro, potassio diidrogeno fosfato, sodio cloruro, sodio idrogeno fosfato, acido cloridrico (per aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

Flaconcino da 10 mL x (numero di flaconcini da somministrare al paziente)

Confezione specifica per il paziente contenente una quantità sufficiente di flaconcini per la dose di ciascun paziente

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo monouso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso endovenoso dopo diluizione

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati.
Smaltire in conformità alle linee guida locali per i rifiuti farmaceutici.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Germania

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1715/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non aver incluso il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATORE UNIVOCO - DATI LEGGIBILI DALL'UOMO

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Hemgenix 1×10^{13} copie-genoma/mL concentrato sterile
etranacogene dezaparvovec
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

SCAD.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O PER UNITÀ

10 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Hemgenix 1 x 10¹³ copie-genoma/mL concentrato per soluzione per infusione etranacogene dezaparvovec

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la parte finale del paragrafo 4 per informazioni sulle modalità di segnalazione degli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene informazioni importanti per Lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.
- Il medico le consegnerà una scheda paziente. La legga attentamente e segua le istruzioni riportate.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Hemgenix e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di assumere Hemgenix
3. Come viene somministrato Hemgenix
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Hemgenix
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Hemgenix e a cosa serve

Che cos'è Hemgenix e a cosa serve

Hemgenix è un medicinale di terapia genica che contiene il principio attivo etranacogene dezaparvovec. Un medicinale di terapia genica funziona somministrando un gene nel corpo per correggere un difetto genetico (alla nascita).

Hemgenix è usato per il trattamento dell'emofilia B (deficit congenito del fattore IX) grave e moderatamente grave in adulti che non hanno sviluppato, al momento della terapia o in passato, inibitori (anticorpi neutralizzanti) contro il fattore IX.

Le persone affette da emofilia B nascono con una forma alterata di un gene necessario per produrre il fattore IX, una proteina essenziale che permette la coagulazione del sangue e interrompe l'eventuale sanguinamento. Le persone affette da emofilia B hanno livelli insufficienti di fattore IX e sono soggette a episodi di sanguinamento (emorragie) interni o esterni.

Come funziona Hemgenix

Il principio attivo di Hemgenix è basato su un virus che non causa malattie nell'uomo. Questo virus è stato modificato in modo che non possa diffondersi nel corpo, ma possa trasportare (vettore) una copia del gene del fattore IX nelle cellule del fegato. Ciò consente al fegato di produrre la proteina fattore IX e di aumentare i livelli di fattore IX funzionante nel sangue. Questo aiuta il sangue a coagulare meglio e previene o riduce gli episodi di sanguinamento.

2. Cosa deve sapere prima di assumere Hemgenix

Non le deve essere somministrato Hemgenix:

- Se è allergico/a a etranacogene dezaparvovec o ad uno qualsiasi degli altri ingredienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se soffre di un'infezione attiva che sia o acuta (insorta da poco tempo) o cronica (che dura da tempo) che non è controllata dai medicinali.
- Se il suo fegato non funziona correttamente a causa di fibrosi epatica avanzata (cicatrici e ispessimento) o cirrosi (cicatrici dovute a danni che persistono da molto tempo).

Se una delle condizioni sopra descritte la riguarda, o se non è sicuro di quanto sopra, parli con il medico prima di ricevere Hemgenix.

Avvertenze e precauzioni

Prima del trattamento con Hemgenix

Il medico le farà fare vari esami **prima** di darle Hemgenix.

Analisi degli anticorpi nel sangue

Il medico le farà fare esami del sangue per verificare la presenza di alcuni anticorpi prima del trattamento con Hemgenix, tra cui:

- Esami del sangue per verificare la presenza di anticorpi contro il fattore IX umano (inibitori del fattore IX).
Se il test per questi anticorpi è positivo, verrà eseguito un altro test entro circa 2 settimane. Se i risultati del primo e del secondo test saranno entrambi positivi, lei non potrà prendere Hemgenix.
- Esami del sangue per verificare la quantità di anticorpi contro il tipo di virus usato per produrre Hemgenix.

Stato di salute del fegato

Per decidere se questo medicinale è adatto a lei, il medico controllerà lo stato di salute del suo fegato prima di iniziare il trattamento con Hemgenix ed eseguirà:

- Esami del sangue per controllare il livello degli enzimi del fegato
- Un'ecografia del fegato
- Un'elastografia per verificare l'eventuale presenza di cicatrici o ispessimenti del fegato.

Durante o subito dopo l'infusione di Hemgenix

Il medico la monitorerà **durante o subito dopo** l'infusione di Hemgenix.

Reazioni correlate all'infusione

Gli effetti indesiderati correlati all'infusione possono verificarsi durante o subito dopo l'infusione di Hemgenix (fleboclisi). Il medico la monitorerà durante l'infusione di Hemgenix e per almeno 3 ore dopo la somministrazione di Hemgenix.

- I sintomi di tali effetti indesiderati sono elencati nel paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati". Informi **immediatamente** il medico o l'infermiere se manifesta questi o altri sintomi durante o subito dopo l'infusione.
- A seconda dei sintomi, l'infusione può essere rallentata o interrotta. Se l'infusione viene interrotta, può essere riavviata a una velocità inferiore quando la reazione all'infusione si risolve. Il medico può anche valutare se le devono essere somministrati medicinali corticosteroidi (ad es., prednisolone o prednisone) per gestire la reazione all'infusione.

Dopo il trattamento con Hemgenix

Dopo il trattamento con Hemgenix, il medico continuerà a controllare il suo stato di salute. È **importante** che **discuta il programma di questi esami del sangue** con il medico in modo che possano essere eseguiti secondo quanto necessario.

Enzimi del fegato

Hemgenix innescherà una risposta del suo sistema immunitario che potrebbe portare ad un aumento dei livelli di alcuni enzimi del fegato nel sangue chiamati transaminasi (ipertransaminasemia). Il medico controllerà regolarmente i livelli degli enzimi del fegato per assicurarsi che il medicinale funzioni come deve:

- Almeno nei primi 3 mesi dopo l'infusione di Hemgenix, dovrà sottoporsi ad esami del sangue una volta alla settimana per monitorare i livelli degli enzimi del fegato.
 - Se si verifica un aumento degli enzimi del fegato, è possibile che dovrà sottoporsi ad esami del sangue più frequenti per controllare i livelli di questi enzimi, fino a quando non ritornano alla normalità. Potrebbe anche essere necessario prendere un altro medicinale (ad esempio corticosteroidi) per gestire questi effetti indesiderati.
 - Il medico potrebbe anche farle fare altri esami per escludere altre cause dell'aumento degli enzimi del fegato, se necessario, in consultazione con un medico esperto in malattie del fegato.

Il medico le farà ripetere gli esami degli enzimi del fegato col seguente schema:

- Dopo 4 mesi dall'infusione di Hemgenix, ogni tre mesi fino a un anno;
- Nel secondo anno dopo l'infusione di Hemgenix, ogni sei mesi;
- Successivamente, annualmente per almeno 5 anni.

Livelli di fattore IX

Il medico le controllerà regolarmente i livelli di fattore IX per verificare se il trattamento con Hemgenix ha avuto successo.

- Almeno nei primi 3 mesi dopo la somministrazione di Hemgenix, dovrà sottoporsi ad esami del sangue una volta alla settimana per controllare i livelli di fattore IX.
- Il medico le farà ripetere questi esami:
 - Dopo 4 mesi dall'infusione di Hemgenix, ogni tre mesi fino a un anno;
 - Nel secondo anno dopo l'infusione di Hemgenix, ogni sei mesi;
 - Successivamente, annualmente almeno per 5 anni.
- In caso di aumento degli enzimi del fegato o se si renderà necessario assumere un altro medicinale (ad esempio, corticosteroidi), o sarà sottoposto/a ad esami del sangue più frequenti per controllare i livelli di fattore IX, fino a quando gli enzimi del fegato non torneranno alla normalità o non smetterà di assumere il medicinale aggiuntivo.

Uso di altri trattamenti per l'emofilia

Dopo l'uso di Hemgenix, parli con il medico se o quando deve interrompere gli altri trattamenti per l'emofilia e predisporre un piano terapeutico per sapere cosa fare in caso di intervento chirurgico, trauma, sanguinamento o qualsiasi procedura che possa aumentare il rischio di sanguinamento. È molto importante continuare il monitoraggio e le visite con il medico per determinare se sia necessario o meno assumere altre terapie per gestire l'emofilia.

Coagulazione anomala del sangue (eventi tromboembolici)

Dopo il trattamento con Hemgenix, i livelli di proteina del fattore IX possono aumentare. In alcuni pazienti tali livelli potrebbero aumentare anche al di sopra della normalità per un certo periodo di tempo.

- Livelli insolitamente elevati di fattore IX possono causare una coagulazione anomala del sangue, aumentando il rischio di formazione di coaguli, ad es., nel polmone (tromboembolia polmonare) o in un vaso sanguigno della gamba (trombosi venosa o arteriosa). Questo rischio teorico è basso a causa del difetto genetico (alla nascita) di cui soffre.
- Tuttavia, lei può essere a rischio di coagulazione del sangue anomala se ha problemi preesistenti al cuore o ai vasi sanguigni (ad esempio, se ha avuto una malattia cardiaca (cardiovascolare) in passato, se ha le arterie spesse e rigide (arteriosclerosi), la pressione alta (ipertensione) o se è diabetico/a o ha più di 50 anni.
- Il medico le farà fare regolari esami del sangue per rilevare eventuali anomalie nei livelli di fattore IX, soprattutto se continuerà a prendere la terapia profilattica standard a base di fattore IX (terapia sostitutiva con fattore IX) dopo la somministrazione di Hemgenix (vedere anche il paragrafo 3 “Come usare Hemgenix”).
- Consulti immediatamente il medico se osserva segni di coagulazione anomali, come dolore toracico improvviso, difficoltà a respirare, insorgenza improvvisa di debolezza muscolare, perdita di sensazione e/o dell’equilibrio, minor prontezza di riflessi, difficoltà a parlare o gonfiore ad una o entrambe le gambe.

Evitare donazioni di sangue e donazioni per trapianti

Il principio attivo di Hemgenix può essere temporaneamente escreto (trovato) nel sangue, nello sperma, nel latte materno o nelle feci, attraverso un processo chiamato *shedding* (disseminazione) (vedere anche paragrafo 2 “Gravidanza, allattamento e fertilità”).

Per assicurare che persone non affette da emofilia B non siano esposte a Hemgenix attraverso il processo di *shedding* nel suo corpo e/o nel suo sperma, non potrà donare sangue, sperma o organi, tessuti e cellule per trapianti dopo che è stato trattato con Hemgenix.

Pazienti immunocompromessi o pazienti con infezione da virus dell’immunodeficienza umana (HIV) o altra infezione

Se ha problemi al sistema immunitario (è immunocompromesso/a), se sta seguendo o seguirà una terapia che riduce l’efficienza del suo sistema immunitario o ha l’infezione da HIV o altre infezioni nuove o recenti, il medico deciderà se potrà ricevere Hemgenix.

Anticorpi neutralizzanti contro il fattore IX (inibitori del fattore IX)

Gli anticorpi neutralizzanti contro il fattore IX possono impedire a Hemgenix di funzionare correttamente. Il medico potrà farle fare degli esami del sangue per verificare la presenza di questi anticorpi, se sarà difficile tenere sotto controllo i suoi sanguinamenti, oppure se dovessero ripresentarsi dopo che le è stato somministrato Hemgenix (vedere anche paragrafo 3 “Come viene somministrato Hemgenix”).

Possibilità di ripetere la terapia genica in futuro

Dopo il trattamento con Hemgenix, il sistema immunitario produrrà anticorpi contro il vettore virale. Non è ancora noto se o in quali condizioni la terapia con Hemgenix possa essere ripetuta. Non è ancora noto se o in quali condizioni sia possibile fare un’altra terapia genica in futuro.

Rischio di sviluppare tumori potenzialmente associati a Hemgenix

- Hemgenix entrerà nelle cellule del suo fegato e potrebbe eventualmente inserirsi nel DNA delle cellule del fegato o nel DNA di altre cellule del corpo. Di conseguenza, Hemgenix potrebbe contribuire al rischio di sviluppare tumori, come il cancro al fegato (carcinoma epatocellulare). Anche se non vi è alcuna evidenza di questo negli studi clinici svolti finora, ciò resta possibile a causa della natura del medicinale. Pertanto, ne parli con il medico.

- Se lei ha fattori di rischio preesistenti per carcinoma epatocellulare (ad es., ha una fibrosi epatica (cicatrizzazione e ispessimento del fegato) o epatite B, epatite C, fegato grasso (steatosi epatica non alcolica (NAFLD)) o beve troppo alcool), il medico controllerà regolarmente (ad esempio, annualmente) lo stato di salute del suo fegato per un lungo periodo di tempo, ossia per almeno 5 anni dopo la somministrazione di Hemgenix, ed eseguirà i seguenti esami:
 - Ecografia del fegato annuale e
 - Analisi del sangue annuali per controllare gli aumenti della cosiddetta alfa-fetoproteina.
- Dopo il trattamento con Hemgenix è previsto che lei partecipi ad uno studio di monitoraggio della durata di 15 anni che servirà per verificare l'efficacia ed eventuali effetti indesiderati di Hemgenix a lungo termine. Qualora dovesse sviluppare un tumore, il medico potrà prelevarle un campione del tumore (biopsia) per controllare se Hemgenix si è integrato nel DNA delle sue cellule.

Bambini e adolescenti

Hemgenix non è stato studiato nei bambini o negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali e Hemgenix

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Se sta assumendo farmaci che sono noti per danneggiare il fegato, il medico può decidere che potrebbe essere necessario interrompere questo farmaco per essere in grado di ricevere Hemgenix.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Non ci sono dati relativi all'uso di Hemgenix in donne con emofilia B.

Se è incinta o sospetta di esserlo o ha in programma una gravidanza oppure se sta allattando, chiedi consiglio al medico prima di prendere Hemgenix.

- Il trattamento con Hemgenix non è raccomandato nelle donne in età fertile. Non è ancora noto se Hemgenix possa essere usato in modo sicuro in queste pazienti poiché gli effetti sulla gravidanza e sul feto non sono noti.
- Hemgenix non deve essere usato durante la gravidanza. Non è noto se questo medicinale possa causare danni al feto quando viene somministrato alla madre in gravidanza.
- Hemgenix non deve essere usato durante l'allattamento. Non è noto se questo medicinale passi nel latte materno. Non può essere escluso un rischio per i neonati/lattanti.

Uso di contraccettivi per evitare la gravidanza della partner per un certo periodo di tempo

Se è paziente di sesso maschile trattato con Hemgenix, lei e le sue partner di sesso femminile dovete evitare gravidanze per 12 mesi. Lei e le sue partner di sesso femminile dovete usare un metodo contraccettivo efficace (ad es., contraccezione a barriera come profilattico o diaframma), per prevenire il rischio teorico che il gene del fattore IX derivante dal trattamento con Hemgenix del padre venga trasmesso a un figlio con conseguenze sconosciute.

Per lo stesso motivo, se è un paziente di sesso maschile non deve donare sperma (vedere anche paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni").

Parli con il suo medico per conoscere i metodi contraccettivi idonei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Hemgenix non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Poco dopo l'infusione di Hemgenix i pazienti hanno avuto capogiri, stanchezza e mal di testa transitori. Se ha avuto uno di questi effetti, eserciti le dovute cautele fino a quando non sia sicuro/a che Hemgenix non altera negativamente la sua capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Ne parli con il suo medico.

Hemgenix contiene sodio e potassio

- Il medicinale contiene 35,2 mg di sodio (componente principale del sale da tavola/cucina) in ogni flaconcino, che equivale all'1,8% della dose giornaliera massima di sodio raccomandata per un adulto.
- Questo medicinale contiene potassio nella quantità di meno di 1 mmol (39 mg) per flaconcino, dunque è essenzialmente privo di potassio.

3. Come viene somministrato Hemgenix

Hemgenix le sarà somministrato in ospedale sotto la guida di un medico esperto e addestrato nel trattamento dell'emofilia B.

Hemgenix le sarà somministrato **una sola volta** mediante una singola infusione lenta (fleboclisi) in una vena. L'infusione dura generalmente da 1 a 2 ore.

Il medico stabilirà la dose corretta per lei in base al suo peso corporeo.

Interruzione del trattamento con fattore IX esogeno (terapia sostitutiva)

- Dopo l'infusione di Hemgenix possono essere necessarie diverse settimane prima che il miglioramento del controllo dei sanguinamenti si manifesti e potrebbe essere necessario continuare la terapia sostitutiva con il fattore IX esogeno durante le prime settimane dopo l'infusione di Hemgenix.
- Il medico le farà fare regolari esami del sangue per controllare i livelli di attività del fattore IX; questi esami saranno eseguiti ogni settimana almeno nei primi 3 mesi e successivamente ad intervalli regolari, dopo di che si deciderà se e quando dovrà assumere, ridurre o interrompere la terapia con il fattore IX esogeno (vedere paragrafo 2).

Per qualsiasi domanda sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene questi non si manifestino in tutti i soggetti.

Negli studi clinici con Hemgenix sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati.

Molto comune (può colpire più di 1 paziente su 10):

- cefalea (mal di testa)
- Aumento dei livelli degli enzimi del fegato nel sangue (aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi)
- Sindrome simil-influenzale
- Aumento dei livelli di proteina C-reattiva, un marcatore di infiammazione
- Reazione correlata all'infusione (reazioni allergiche (ipersensibilità), reazione nel sito di infusione, capogiri, prurito oculare, arrossamento della pelle (vampate), dolore nella parte superiore dell'addome, eruzione cutanea pruriginosa (orticaria), fastidio al torace e febbre)

Comune (può colpire fino a 1 paziente su 10):

- Capogiro
- Nausea
- Stanchezza (affaticamento)
- Sensazione di malessere generalizzato
- Aumento dei livelli di bilirubina nel sangue, una sostanza gialla di degradazione dei globuli rossi
- Aumento dei livelli di creatina fosfochinasi nel sangue, un enzima (proteina) che si trova principalmente nel cuore, nel cervello e nel tessuto muscolare scheletrico

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. Segnalando gli effetti indesiderati, può aiutare a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Hemgenix

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sul flaconcino e sulla scatola dopo la scritta "SCAD."

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare.

Conservare i flaconcini nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Diluire prima dell'uso.

Una volta diluito con una soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), Hemgenix può essere conservato a 15 °C - 25 °C nella sacca da infusione al riparo dalla luce fino a 24 ore dopo la preparazione della dose.

Non usi questo medicinale se nota particelle, torbidità o alterazione del colore.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Hemgenix

- Il principio attivo è etranacogene dezaparvovec. Ogni mL di etranacogene dezaparvovec contiene 1×10^{13} copie-geniche (cg)/mL.
- Gli altri componenti (eccipienti) sono: saccarosio, polisorbato-20, potassio cloruro, potassio diidrogeno fosfato, sodio cloruro, sodio idrogeno fosfato, acido cloridrico (per aggiustamento del pH), acqua per preparazioni iniettabili (vedere anche paragrafo 2 "Hemgenix contiene sodio e potassio").

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati.

Descrizione dell'aspetto di Hemgenix e contenuto della confezione

Hemgenix è un concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Hemgenix è una soluzione limpida e incolore.

Hemgenix è fornito in un flaconcino contenente 10 mL di etranacogene dezaparvovec.

Il numero totale di flaconcini in una confezione corrisponde al dosaggio richiesto per il singolo paziente in base al suo peso corporeo ed è riportato sulla confezione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

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
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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom (Northern Ireland)

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni".

Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea per i Medicinali:

<http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'UE/SEE sul sito web dell'Agenzia Europea per i Medicinali.

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Importante: Prima dell'uso leggere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

Precauzioni da prendere prima di manipolare o somministrare il medicinale

Questo medicinale contiene organismi geneticamente modificati (OGM).

Durante la preparazione e la somministrazione di etranacogene dezaparovec si devono indossare dispositivi di protezione individuale, compresi guanti, occhiali di protezione, indumenti protettivi e mascherine.

Preparazione di etranacogene dezaparovec prima della somministrazione

1. Usare tecniche asettiche per la preparazione e la somministrazione di etranacogene dezaparvovec.
2. Usare etranacogene dezaparvovec solo una volta (flaconcino/i monouso).
3. Verificare la dose necessaria di etranacogene dezaparvovec in base al peso corporeo del paziente. Il numero totale di flaconcini in ciascuna confezione finita corrisponde al dosaggio necessario per ciascun singolo paziente in base al peso corporeo.
4. Etranacogene dezaparvovec deve essere diluito con una soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) prima della somministrazione.
 - Prelevare il volume della dose calcolata di Hemgenix (in mL) dalla sacca o dalle sacche da infusione da 500 mL con soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Il volume da prelevare varia in base al peso corporeo del paziente.
 - o Per i pazienti di peso corporeo inferiore a 120 kg, prelevare il volume di soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) corrispondente alla dose totale di Hemgenix (in mL) da una sacca da infusione da 500 mL.
 - o Per i pazienti di peso corporeo superiore o uguale a 120 kg, prelevare il volume di soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) corrispondente alla dose totale di Hemgenix (in mL) da due sacche da infusione da 500 mL, prelevando metà del volume da ciascuna delle due sacche da infusione da 500 mL.
 - Aggiungere successivamente la dose necessaria di Hemgenix alle sacche da infusione per riportare il volume totale in ciascuna sacca a 500 mL.
5. Aggiungere la dose di Hemgenix direttamente nella soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Non aggiungere la dose di Hemgenix nell'aria all'interno della sacca da infusione durante la diluizione.
6. Capovolgere delicatamente la o le sacche da infusione almeno 3 volte per miscelare la soluzione e garantire una distribuzione uniforme del prodotto diluito.
7. Per evitare la formazione di schiuma:
 - Non agitare il flaconcino o i flaconcini di etranacogene dezaparvovec e le sacche da infusione preparate;
 - Non usare aghi filtranti durante la preparazione di etranacogene dezaparvovec.
8. Per ridurre il rischio di fuoriuscite e/o formazione di aerosol, la o le sacche da infusione devono essere collegate a un tubo per infusione riempito con soluzione sterile per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
9. Prima dell'uso, collegare il tubo per infusione riempito con la soluzione sterile per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) alla linea di infusione endovenosa principale, che è stata anch'essa condizionata con soluzione sterile per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
10. Usare solo una soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL allo (0,9%) poiché la stabilità di etranacogene dezaparvovec non è stata determinata con altre soluzioni e diluenti.
11. Non somministrare la soluzione diluita di etranacogene dezaparvovec nella stessa linea endovenosa insieme ad altri prodotti.
12. Non utilizzare una linea o porta centrale.

Somministrazione

13. Etranacogene dezaparvovec diluito deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione. Una volta diluito, etranacogene dezaparvovec appare come una soluzione limpida e incolore. Se nella sacca da infusione sono visibili particelle, torbidità o alterazione del colore, non utilizzare etranacogene dezaparvovec.
14. Usare il prodotto il più presto possibile dopo la diluizione. Non superare il tempo di conservazione del prodotto diluito oltre il tempo definito nel paragrafo 6.3 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
15. Utilizzare un filtro integrato (in linea) da 0,2 µm in polietersulfone (PES).
16. La soluzione diluita di etranacogene dezaparvovec deve essere somministrata in una vena periferica mediante una linea di infusione endovenosa distinta attraverso un catetere venoso periferico.
17. La soluzione di etranacogene dezaparvovec deve essere infusa seguendo rigorosamente le velocità di infusione indicate nel paragrafo 4.2 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. La somministrazione deve essere terminata entro (≤ 4) ore dalla preparazione della dose (vedere paragrafo 4.2 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto).

18. Dopo aver infuso l'intero contenuto della sacca (o delle sacche), la linea di infusione deve essere sciacquata alla stessa velocità dell'infusione con una soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per assicurare che venga somministrato tutto l'etranacogene dezaparovec.

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

In caso di esposizione accidentale, attenersi alle linee guida locali per i rifiuti farmaceutici.

- In caso di esposizione accidentale degli occhi, sciacquare immediatamente gli occhi con acqua per almeno 15 minuti. Non utilizzare soluzioni alcoliche.
- In caso di esposizione accidentale alla punta dell'ago, incoraggiare il sanguinamento della ferita e lavare bene l'area dell'iniezione con acqua e sapone.
- In caso di esposizione accidentale della pelle, pulire accuratamente l'area interessata con acqua e sapone per almeno 15 minuti. Non utilizzare soluzioni alcoliche.
- In caso di inalazione accidentale, portare la persona all'aria aperta.
- In caso di esposizione orale accidentale, sciacquare abbondantemente la bocca con acqua.
- In ogni caso, successivamente consultare un medico.

Le superfici di lavoro e i materiali che potrebbero essere stati a contatto con etranacogene dezaparovec devono essere decontaminati con un idoneo disinfettante ad azione virucida (ad esempio, un disinfettante che rilascia cloro, come l'ipoclorito contenente lo 0,1% di cloro disponibile (1000 ppm)) dopo l'uso.

Precauzioni da prendere per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale non utilizzato e i materiali monouso che possono essere venuti a contatto con Hemgenix (rifiuti solidi e liquidi) devono essere smaltiti in conformità alle linee guida locali per i rifiuti farmaceutici. Il rischio di effetti negativi sulla salute umana in caso di esposizione accidentale a Hemgenix e i rischi ambientali sono tuttavia considerati trascurabili.

Gli operatori sanitari devono essere informati sulla corretta manipolazione dei rifiuti generati da dispositivi ancillari contaminati durante l'uso di Hemgenix

Le superfici di lavoro e i materiali potenzialmente a contatto con etranacogene dezaparovec devono essere decontaminati con un disinfettante idoneo ad azione virucida (ad esempio, un disinfettante che rilascia cloro come l'ipoclorito contenente lo 0,1% di cloro disponibile (1000 ppm)) dopo l'uso e, se possibile, autoclavati.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI SULLA
CONCESSIONE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE SUBORDINATA A
CONDIZIONI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

• Autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni

Il CHMP, dopo aver esaminato la domanda, è del parere che il rapporto rischio-beneficio sia favorevole al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni, come ulteriormente spiegato nella relazione di valutazione pubblica europea.