

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hemgenix 1×10^{13} genomo kopijų/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Etranakogenas dezaparvovekas yra genų terapijos vaistinis preparatas, kuris ekspresuoja žmogaus IX koaguliacijos faktorių. Jis yra nereplikuojantis, rekombinantinis 5 serotipo adenoasocijuoto viruso (AAV5) pagrindo vektorius, turintis kodoniškai optimizuotą žmogaus IX koaguliacijos faktoriaus RR338L (FIX-Padua) varianto geno kDNR, kontroliuojamą kepenims būdingo promotoriaus (LP1). Etranakogenas dezaparvovekas gaminamas vabzdžių ląstelėse naudojant rekombinantinės DNR technologiją.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Kiekviename ml etranakogeno dezaparvoveko yra 1×10^{13} genomo kopijų (gk).

Kiekviename flakone yra 10 ml koncentrato infuziniam tirpalui, kuriame iš viso yra 1×10^{14} genomo kopijų.

Bendras flakonų skaičius kiekvienoje pakuotėje atitinka dozavimo reikalavimą atskiram pacientui, atsižvelgiant į paciento kūno svorį (žr. 4.2 ir 6.5 skyrius).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas:

Šio vaistinio preparato flakone yra 35,2 mg natrio (3,52 mg/ml).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)

Skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Hemgenix skirtas sunkios ir vidutinio sunkumo hemofilijos B (įgimto IX faktoriaus trūkumo) gydymui suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo nustatyta IX faktoriaus inhibitorių.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą reikia pradėti prižiūrint gydytojui, turinčiam hemofilijos ir (arba) kraujavimo sutrikimų gydymo patirties. Šis vaistinis preparatas turi būti skiriamas aplinkoje, kurioje yra darbuotojų ir įrangos, skirtų su infuzija susijusioms reakcijoms gydyti (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Hemgenix galima skirti tik pacientams, kuriems nustatyta, kad jie neturi IX faktoriaus inhibitorių. Jei IX faktoriaus inhibitorių tyrimo rezultatas teigiamas, per maždaug 2 savaites reikia atlikti pakartotinį tyrimą. Jei tiek pradinio, tiek pakartotinio tyrimo rezultatai yra teigiami, pacientui Hemgenix vartoti negalima.

Be to, prieš skiriant Hemgenix reikia iširti pradinę kepenų būklę ir įvertinti turimų neutralizuojančių anti-AAV5 antikūnų tūrį; žr. 4.4 skyrių.

Dozavimas

Rekomenduojama Hemgenix dozė yra vienkartinė 2×10^{13} gk/kg kūno svorio dozė, atitinkanti 2 ml/kg kūno svorio, skiriama infuzija į veną praskiedus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu (žr. 4.2 skyrių toliau ir 6.6 skyrių).

Hemgenix gali būti vartojamas tik vieną kartą.

Profilaktikos vartojant egzogeninį žmogaus IX faktorių nutraukimas

Gydymo etranakogenu dezaparvoveku poveikis gali pasireikšti per kelias savaites po dozės (žr. 5.1 skyrių). Todėl pirmosiomis savaitėmis po etranakogeno dezaparvoveko infuzijos gali prireikti hemostatinės paramos skiriant egzogeninio žmogaus IX faktoriaus, kad būtų užtikrintas pakankamas IX faktoriaus kiekis pirmosiomis dienoms po gydymo. Po dozės skyrimo rekomenduojama tikrinti IX faktoriaus aktyvumą (pvz., kas savaitę 3 mėnesius), kad būtų galima stebėti paciento atsaką į etranakogeną dezaparvoveką.

Naudojant *in vitro* aktyvinto dalinio tromboplastino laiko (aDTL) pagrindu atliktą vienpakopio krešėjimo testą IX faktoriaus aktyvumui pacientų kraujo mėginiuose nustatyti, plazmos IX faktoriaus aktyvumo rezultatams gali turėti įtakos ir aDTL reagento tipas, ir tyrimui naudojamas etaloninis standartas. Į tai ypač svarbu atsižvelgti, kai keičiama laboratorija ir (arba) tyrimui naudojami reagentai (žr. 4.4 skyrių). Todėl IX faktoriaus aktyvumui stebėti laikui bėgant rekomenduojama naudoti tą patį tyrimą ir reagentus.

Jei padidėjęs IX faktoriaus aktyvumas plazmoje nepasiekiamas, jis sumažėja arba kraujavimas nekontroliuojamas ar sugrįžta, rekomenduojama po dozės skyrimo kartu su IX faktoriaus aktyvumo tyrimu iširti, ar nėra IX faktoriaus inhibitorių.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama. Duomenų apie 65 metų ir vyresnius pacientus yra nedaug (žr. 5.1 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama.

Etranakogeno dezaparvoveko saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir galutinės stadijos inkstų liga, netirti (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kepenų ligomis sergantiems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

Etranakogeno dezaparvoveko saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, netirti. Etranakogeno dezaparvoveko draudžiama vartoti pacientams, kuriems yra ūminės arba nekontroliuojamos lėtinės kepenų infekcijos, arba pacientams, kuriems nustatyta pažengusi kepenų fibrozė arba cirozė (žr. 4.3 skyrių). Šio vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti pacientams, turintiems kitų reikšmingų kepenų sutrikimų (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientas, sergantis ŽIV

ŽIV užsikrėtusiems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama. Duomenų apie pacientus, kuriems yra kontroliuojama ŽIV infekcija, yra nedaug.

Vaikų populiacija

Etranakogeno dezaparvoveko saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Hemgenix skiriamas vienos dozės infuzija į veną atskiedus reikiamą dozę 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu. Etranakogeno dezaparvoveko negalima leisti į veną stūmimo ar boliuso būdu.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Infuzijos greitis

Atskiestą vaistinį preparatą reikia leisti pastoviu 500 ml/val. (8 ml/min.) infuzijos greičiu.

- Jei vartojimo metu pasireiškia reakcija į infuziją, infuzijos greitį reikia sumažinti arba sustabdyti, kad būtų užtikrintas paciento toleravimas. Jei infuzija nutraukiama, išnykus reakcijai į infuziją, ją galima pradėti iš naujo mažesniu greičiu (žr. 4.4 skyrių).
- Jei reikia sumažinti infuzijos greitį arba nutraukti infuziją ir ją pradėti iš naujo, etranakogeno dezaparvoveko tirpalą reikia infuzuoti per atskiesto etranakogeno dezaparvoveko tinkamumo laiką, t. y. per 24 valandas po dozės paruošimo (žr. 6.3 skyrių).

Išsamios instrukcijos apie paruošimą, tvarkymą, priemones, kurių reikia imtis atsitiktinio poveikio atveju, ir šalinimą yra pateiktos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Aktyvios ūminės arba nekontroliuojamos lėtinės infekcijos.
- Pacientai, kuriems yra žinoma pažengusi kepenų fibrozė arba cirozė (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Gydymo Hemgenix pradžia

Pacientai, kuriems jau yra antikūnų prieš AAV5 vektoriaus kapsidę

Prieš pradėdant gydymą Hemgenix pacientams reikia įvertinti turimų neutralizuojančių anti-AAV5 antikūnų titrą.

Turimi neutralizuojantys anti-AAV5 antikūnai, kurių titras viršija 1:678, gali trukdyti transgeno ekspresijai esant pagedidajamam terapiniam lygiui ir taip sumažinti Hemgenix terapijos veiksmingumą.

Duomenų apie pacientus, kurių neutralizuojančių anti-AAV5 antikūnų titras yra daugiau kaip 1:678, nedaug. 1 pacientui, kurio neutralizuojančių anti-AAV5 antikūnų titras klinikinio tyrimo metu buvo 1:3212, IX faktoriaus ekspresija nenustatyta ir reikėjo iš naujo pradėti egzogeninio IX faktoriaus profilaktiką (žr. 5.1 skyrių).

Klinikinių tyrimų su etranakogeno dezaparvoveku metu pacientų pogrupio, kurio jau turimų neutralizuojančių anti-AAV5 antikūnų titras neviršijo 1:678, vidutinis IX faktoriaus aktyvumo lygis buvo

tose pačiose ribose, tačiau skaitine išraiška mažesnis, palyginti su pacientų pogrupio, kurio neutralizuojančių anti-AAV5 antikūnų nenustatyta, lygiu. Tačiau abiejose pacientų grupėse, kuriose buvo ir nebuvo nustatyta neutralizuojančių anti-AAV5 antikūnų, po etranakogeno dezaparvoveko skyrimo pagerėjo hemostazinė apsauga, palyginti su standartine IX faktoriaus profilaktika (žr. 5.1 skyrių).

Pradinė kepenų funkcija

Prieš pradėdant gydymą Hemgenix, reikia įvertinti paciento kepenų transaminazių aktyvumą, atlikti kepenų ultragarsinį tyrimą ir elastografiją. Tai apima šiuos tyrimus:

- Fermentų tyrimai (alaninaminotransferazė [ALT], aspartataminotransferazė [AST], šarminė fosfatazė [ŠF] ir bendras bilirubinas). ALT tyrimo rezultatai turi būti gauti ne vėliau kaip per 3 mėnesius iki gydymo, o ALT tyrimas turi būti pakartotas bent kartą prieš Hemgenix vartojimą, siekiant nustatyti paciento ALT pradinį įvertinimą.
- Kepenų ultragarsinis ir elastografijos vertinimas, atliktas ne vėliau kaip per 6 mėnesius iki Hemgenix vartojimo.

Esant radiologiniams kepenų funkcijos pakitimams ir (arba) nuolatiniam kepenų fermentų aktyvumo padidėjimui, rekomenduojama apsvarstyti galimybę pasikonsultuoti su gydytoju hepatologu, kad būtų įvertinta, ar galima vartoti Hemgenix (žr. toliau pateiktą informaciją apie kepenų funkciją ir IX faktoriaus stebėseną).

Su infuzija susijusios reakcijos – Hemgenix infuzijos metu arba netrukus po jos

Galimos reakcijos į infuziją, įskaitant padidėjusio jautrumo reakcijas ir anafilaksiją (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda reakcijų į infuziją per visą infuzijos laikotarpį ir bent 3 valandas po infuzijos pabaigos.

Siekiant užtikrinti paciento toleravimą, reikia atidžiai laikytis 4.2 skyriuje nurodyto rekomenduojamo infuzijos greičio.

Įtarus reakciją į infuziją reikia sulėtinti arba sustabdyti infuziją (žr. 4.2 skyrių). Remiantis klinikiniu vertinimu, gali būti svarstomas gydymas, pvz., kortikosteroidu arba antihistamininiu vaistiniu preparatu, kad būtų galima kontroliuoti reakciją į infuziją.

Stebėjimas po gydymo Hemgenix

Hepatotoksiškumas

Į veną suleidus į kepenis nukreiptą AAV vektorių, gali padidėti kepenų transaminazių aktyvumas (transaminitas). Manoma, kad transaminitas atsiranda dėl imuninės sistemos sukeltų transdukuotų hepatocitų pažeidimų ir gali sumažinti terapinį genų terapijos veiksmingumą.

Klinikinių tyrimų su etranakogenu dezaparvoveku metu buvo pastebėtas laikinas, besimptomis ir daugiausia lengvas kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas, dažniausiai per pirmuosius 3 mėnesius po etranakogeno dezaparvoveko vartojimo.

Šis transaminazių kiekio padidėjimas išnyko savaime arba skiriant gydymą kortikosteroidais (žr. 4.8 skyrių).

Siekiant sumažinti galimo hepatotoksiškumo riziką, reikia įvertinti paciento kepenų transaminazes ir prieš gydymą atlikti kepenų ultragarsinį tyrimą bei elastografiją (žr. 4.2 skyrių). Po Hemgenix vartojimo transaminazes reikia atidžiai stebėti, pvz., kartą per savaitę mažiausiai 3 mėnesius. Padidėjus ALT aktyvumui virš viršutinės normos ribos arba padvigubėjus pradiniam paciento rodikliui, kartu su žmogaus IX faktoriaus aktyvumo tyrimais reikėtų apsvarstyti kortikosteroidų vartojimo mažinimo kursą (žr. 4.4 skyrių „Kepenų funkcijos ir IX faktoriaus stebėseną“). Visiems pacientams, kuriems padidėjo kepenų fermentų aktyvumas, rekomenduojama reguliariai stebėti transaminazių aktyvumą tol, kol kepenų fermentai grįš į pradines vertes.

Etranakogeno dezaparvoveko saugumas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, įskaitant cirozę, sunkią 3 stadijos kepenų fibrozę (pvz., leidžiančią manyti, kad liga yra METAVIR

[Virusinio hepatito histologinių duomenų analizės metaanalizė] arba kepenų elastografijos [FibroScan] rezultatas yra ≥ 9 kPa) arba nekontroliuojamą hepatitą B ir C, nebuvo tirtas (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius).

IX faktoriaus tyrimai

IX faktoriaus aktyvumo tyrimų rezultatai yra mažesni, jei matuojama chromogeninio substrato tyrimu (CSA), palyginti su vieno etapo krešėjimo tyrimu (OSA).

Klinikiniuose tyrimuose IX faktoriaus aktyvumas po dozės skyrimo, išmatuotas naudojant CSA, buvo mažesnis, o vidutinis CSA ir OSA IX faktoriaus aktyvumo santykis svyravo nuo 0,408 iki 0,547 (žr. 5.1 skyrių).

Kepenų funkcijos ir IX faktoriaus stebėjimas

Per pirmuosius 3 mėnesius po Hemgenix vartojimo kepenų ir IX faktoriaus stebėjimo tikslas yra nustatyti ALT padidėjimą, kurį gali lydėti sumažėjęs IX faktoriaus aktyvumas ir gali reikšti poreikį pradėti gydymą kortikosteroidais (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Po pirmųjų 3 vartojimo mėnesių, kepenų ir IX faktoriaus stebėjimas yra skirtas reguliariai įvertinti atitinkamai kepenų būklę ir kraujavimo riziką.

Prieš vartojant Hemgenix, reikia įvertinti pradinę kepenų būklę (įskaitant kepenų funkcijos tyrimus per 3 mėnesius ir neseniai atliktą fibrozės įvertinimą, naudojant bet kurį vaizdo gavimo būdą, pvz., ultragarso elastografiją arba laboratorinius vertinimus per 6 mėnesius). Apsvarstykite galimybę prieš vartojimą atlikti bent du ALT matavimus arba paciento pradinio įvertinimo ALT nustatymui naudokite ankstesnių ALT matavimų vidurkį (pvz., per 4 mėnesius). Rekomenduojama, kad kepenų funkcija būtų vertinama taikant daugiadisciplininį požiūrį, dalyvaujant hepatologui, kad būtų galima geriausiai pritaikyti stebėseną pagal paciento individualią būklę.

Rekomenduojama (jei įmanoma) naudoti tą pačią laboratoriją kepenų tyrimams per pradinį įvertinimą ir stebėjimui laikui bėgant, ypač priimant sprendimą dėl gydymo kortikosteroidais, kad būtų sumažintas kintamumo tarp laboratorijų poveikis.

Po vaistinio preparato pavartojimo, reikia stebėti paciento ALT ir IX faktoriaus aktyvumo lygius pagal 1 lentelę. Kad būtų lengviau interpretuoti ALT rezultatus, kartu su ALT stebėseną turėtų būti atliekama AST ir kreatinfosfokinazės (CK) stebėseną, padedanti atmesti alternatyvias ALT padidėjimo priežastis (įskaitant galimai hepatotoksiškus vaistinius preparatus ar medžiagas, alkoholio vartojimą ar sunkų fizinį krūvį). Atsižvelgiant į paciento ALT pakilimą, gali būti skiriamas gydymas kortikosteroidais (žr. „Kortikosteroidų režimas“). Rekomenduojamas savaitinis stebėjimas, ir, jei kliniškai indikuojama, kortikosteroidų dozės mažinimo metu.

Gydantys gydytojai turi užtikrinti, kad pacientai galės dažnai tirtis kepenų laboratorinius parametrus ir IX faktoriaus aktyvumą po vartojimo.

1 lentelė. Kepenų funkcijos ir IX faktoriaus aktyvumo stebėjimas

	Matavimai	Laikotarpis	Stebėsenos dažnumas^a
Prieš vartojimą	Kepenų funkcijos tyrimai	3 mėnesių laikotarpiu prieš infuziją	Pradinis matavimas
	Neseniai atliktas fibrozės įvertinimas	6 mėnesių laikotarpiu prieš infuziją	
Po vartojimo	ALT ^b ir IX faktoriaus aktyvumas	Pirmieji 3 mėnesiai	Kas savaitę
		4-12 mėnesių (1 metai)	Kas 3 mėnesius
		2 metai	<ul style="list-style-type: none"> • Kas 6 mėnesius pacientams, kurių IX faktoriaus aktyvumo lygis > 5 TV/dl (žr. IX faktoriaus tyrimus) • Apsvarstykite dažnesnę pacientų, kurių IX faktoriaus aktyvumo lygis ≤ 5 TV/dl, stebėseną ir apsvarstykite IX faktoriaus lygio stabilumą bei kraujavimo požymius.
		Po 2 metų	<ul style="list-style-type: none"> • Kas 12 mėnesių pacientams, kurių IX faktoriaus aktyvumo lygis > 5 TV/dl (žr. IX faktoriaus tyrimus) • Apsvarstykite dažnesnę pacientų, kurių IX faktoriaus aktyvumo lygis ≤ 5 TV/dl, stebėseną ir apsvarstykite IX faktoriaus lygio stabilumą bei kraujavimo požymius.

^a Kortikosteroidų vartojimo mažinimo metu rekomenduojama stebėti kas savaitę arba pagal klinikines indikacijas. Priklausomai nuo individualios situacijos, taip pat gali būti nurodytas stebėjimo dažnio koregavimas.

^b Stebint ALT, turėtų būti atliekama ir AST bei CK stebėseną, kad būtų atmetos alternatyvios ALT aktyvumo padidėjimo priežastys (įskaitant galimai hepatotoksiškus vaistinius preparatus ar medžiagas, alkoholio vartojimą ar įtemptą fizinį krūvį).

Jei pacientas grįžta prie profilaktinio IX faktoriaus koncentratų / hemostatinių medžiagų naudojimo hemostatinei kontrolei, apsvarstykite galimybę stebėti ir valdyti pagal šioms medžiagoms taikomus nurodymus. Metinis sveikatos patikrinimas turėtų apimti kepenų funkcijos tyrimus.

Kortikosteroidų režimas

Imuninis atsakas į AAV5 kapsidės baltymą atsiras po etranakogeno dezaparvoveko vartojimo. Kai kuriais atvejais gali padidėti kepenų transaminazių aktyvumas (transaminitas) (žr. pirmiau ir 4.8 skyrių). Jeigu ALT aktyvumo lygis padidėja daugiau viršutinės normos ribos arba paciento pradinis įvertinimas padvigubėja per pirmuosius 3 mėnesius po dozės skyrimo, reikėtų apsvarstyti gydymą kortikosteroidais, kad būtų nuslopintas imuninis atsakas, pvz., pradedant gerti 60 mg per parą prednizolono arba prednizono (žr. 2 lentelę). Be to, rekomenduojama įvertinti galimas alternatyvias ALT aktyvumo padidėjimo priežastis, įskaitant galimai hepatotoksiškų vaistinių preparatų ar medžiagų vartojimą, alkoholio vartojimą ar sunkų fizinį krūvį. Būtina apsvarstyti ALT aktyvumo pakartotinį tyrimą per 24–48 valandas ir, jei kliniškai indikuojama, atlikti papildomus tyrimus, kad būtų išvengta alternatyvių etiologijų.

2 lentelė. Rekomenduojamas gydymas prednizolonu, reaguojant į ALT pakilimą:

Laikas	Prednizolono geriamoji dozė (mg per parą)*
1 savaitė	60
2 savaitė	40
3 savaitė	30
4 savaitė	30
Palaikomoji dozė, kol ALT lygis grįš į pradinį lygį	20
Pasiekus pradinę dozę, mažinkite dozę	Sumažinkite paros dozę 5 mg per savaitę

* Taip pat galima vartoti prednizolonui lygiaverčius vaistinius preparatus. Taip pat gali būti svarstomas kombinuotas imunosupresantų režimas arba kitas imunosupresinis gydymas, jei gydymas prednizolonu yra nesėkmingas arba yra kontraindikacija (žr. 4.5 skyrių). Be to, rekomenduojama surengti daugiadisciplininę konsultaciją, kurioje dalyvautų hepatologas, kad būtų galima geriausiai pritaikyti kortikosteroidų alternatyvą ir stebėseną atsižvelgiant į individualią paciento būklę.

Tromboembolinių reiškinių rizika

Hemofilija B sergantiems pacientams, palyginti su bendra populiacija, dėl įgimto krešėjimo kaskados trūkumo yra mažesnė tromboembolinių reiškinių (pvz., plaučių tromboembolijos ar giliųjų venų trombozės) tikimybė. Hemofilijos B simptomų lengvinimas atkuriant IX faktoriaus aktyvumą gali pacientams sukelti tromboembolijos riziką, kaip pastebėta bendroje nehemofilinėje populiacijoje.

Hemofilija B sergantiems pacientams, turintiems tromboembolinių reiškinių rizikos veiksnių, tokių kaip širdies ir kraujagyslių ar širdies ir medžiagų apykaitos ligos anamnezė, arteriosklerozė, hipertenzija, cukrinis diabetas, vyresnis amžius, galima tromboembolijos rizika gali būti didesnė.

Etranakogeno dezaparoveko klinikinių tyrimų metu su gydymu susijusių tromboembolinių reiškinių nenustatyta (žr. 5.1 skyrių). Be to, fiziologinių viršijančių IX faktoriaus aktyvumo lygių nepastebėta.

Kontracepcijos priemonės, susijusios su transgeno DNR išskyrimo su sperma

Pacientai vyrai turi būti informuoti, kad jiems ar jų vaisingoms partnerėms reikia naudoti kontracepcijos priemones (žr. 4.6 skyrių).

Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

Hemgenix gydytiems pacientams draudžiama būti kraujo, organų, audinių ir ląstelių, skirtų transplantacijai, donorais. Ši informacija pateikiama paciento kortelėje, kuri turi būti pateikta pacientui po gydymo.

Pacientai, kurių imunitetas susilpnėjęs

Nė vienas nusilpusio imuniteto pacientas, įskaitant pacientus, kuriems 30 dienų laikotarpiu iki etranakogeno dezaparoveko infuzijos taikytas imunosupresinis gydymas, nebuvo įtrauktas į etranakogeno dezaparoveko klinikinius tyrimus. Šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas šiems pacientams neištirti. Pacientams, kurių imunitetas susilpnėjęs, vaistinis preparatas vartojamas sveikatos priežiūros specialisto sprendimu, atsižvelgiant į bendrą paciento sveikatos būklę ir galimą kortikosteroidų vartojimą po gydymo etranakogenu dezaparoveku.

ŽIV teigiami pacientai

Pacientų, kuriems yra kontroliuojama ŽIV infekcija, gydytų etranakogenu dezaparoveku, klinikinių duomenų yra nedaug (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Pacientų, kuriems yra ŽIV infekcija, nekontroliuojama antivirusiniu gydymu (kaip rodo CD4+ kiekis $\leq 200/\mu\text{l}$), saugumas ir veiksmingumas nebuvo nustatyti klinikiniuose etranakogeno dezaparvoveko tyrimuose (žr. 4.3 skyrių).

Pacientai, kuriems yra aktyvios arba nekontroliuojamos lėtinės infekcijos

Klinikinės patirties skiriant etranakogeno dezaparvoveko pacientams, kuriems yra ūminės infekcijos (pvz., ūminės kvėpavimo takų infekcijos ar ūminis hepatitas) arba nekontroliuojamos lėtinės infekcijos (pvz., aktyvus lėtinis hepatitas B), nėra. Gali būti, kad tokios ūminės ar nekontroliuojamos infekcijos gali paveikti atsaką į Hemgenix ir sumažinti jo veiksmingumą ir (arba) sukelti nepageidaujamas reakcijas. Pacientams, kuriems yra tokios infekcijos, gydymas Hemgenix draudžiamas (žr. 4.3 skyrių). Jei yra ūminių ar nekontroliuojamų lėtinių aktyvių infekcijų požymių ar simptomų, gydymą Hemgenix reikia atidėti, kol infekcija išnyks arba bus kontroliuojama.

IX faktoriaus inhibitorių turintys pacientai. IX faktoriaus inhibitorių susidarymo stebėseną

Nėra klinikinės patirties skiriant etranakogeną dezaparvoveką pacientams, kurie turi ar anksčiau yra turėję IX faktoriaus inhibitorių. Nežinoma, ar ir koku mastu tokie IX faktoriaus inhibitoriai gali turėti įtakos Hemgenix saugumui ar veiksmingumui. Pacientams, kuriems yra buvę IX faktoriaus inhibitorių, gydymas Hemgenix nerekomenduojamas (žr. 4.1 skyrių).

Klinikiniuose etranakogeno dezaparvoveko tyrimuose pacientai pradinio įvertinimo metu neturėjo aptinkamų IX faktoriaus inhibitorių, o etranakogeno dezaparvoveko inhibitorių susidarymas po gydymo nebuvo pastebėtas (žr. 5.1 skyrių).

Pacientai turi būti stebimi atliekant atitinkamus klinikinius stebėjimus ir laboratorinius tyrimus, ar jiems neatsirado IX faktoriaus inhibitorių po Hemgenix vartojimo.

IX faktoriaus koncentratų ar hemostatinių medžiagų naudojimas po gydymo etranakogenu dezaparvoveku

Po etranakogeno dezaparvoveko vartojimo:

- IX faktoriaus koncentratai / hemostatiniai preparatai gali būti naudojami invazinių procedūrų, operacijos, traumos ar kraujavimo atvejais, laikantis dabartinių hemofilijos gydymo gairių ir atsižvelgiant į paciento dabartinį IX faktoriaus aktyvumo lygį.
- Jei paciento IX faktoriaus aktyvumo lygis nuosekliai yra mažesnis nei 5 TV/dl ir pacientas patyrė pasikartojančius savaiminius kraujavimo epizodus, gydytojai turėtų apsvarstyti galimybę naudoti IX faktoriaus koncentratą, kad sumažintų tokius epizodus, laikydamiesi dabartinių hemofilijos gydymo gairių. Tikslinius sąnarius reikia gydyti pagal atitinkamas gydymo gaires.

Pakartotinis gydymas ir poveikis kitoms AAV palaikomoms terapijoms

Kol kas nežinoma, ar ir kokiomis sąlygomis gali būti pakartotas gydymas Hemgenix ir koku mastu susidarę endogeniniai kryžminio reagavimo antikūnai gali sąveikauti su kitų genų terapijos naudojamų AAV vektorių kapsidėmis, galinčiomis turėti įtakos jų gydymo veiksmingumui (žr. 4.4 skyrių toliau).

Piktybinės ligos rizika dėl vektoriaus integracijos

Klinikinių tyrimų metu vieno Hemgenix gydyto paciento kepenų mėginiuose buvo atlikta integracijos vietos analizė. Mėginiai buvo paimti praėjus vieneriems metams po dozės suvartojimo. Visuose mėginiuose pastebėta vektoriaus integracija į žmogaus genomą DNR.

Atskirų integracijos atvejų klinikinė reikšmė iki šiol nėra žinoma, tačiau pripažįstama, kad atskiri integracijos į žmogaus genomą atvejai galėtų prisidėti prie piktybinių ligų rizikos.

Klinikinių tyrimų metu nebuvo nustatyta jokių piktybinių ligų, susijusių su gydymu etranakogenu dezaparvoveku (žr. 5.1 ir 5.3 skyrius). Jei atsiranda piktybinių navikų, gydantysis sveikatos priežiūros specialistas turi kreiptis į registruotoją, kad gautų nurodymus dėl pacientų mėginių paėmimo galimos vektorių integracijos tyrimui ir integracijos vietos analizei.

Rekomenduojama, kad pacientams, turintiems hepatoceliulinės karcinomos rizikos veiksnių (pavyzdžiui, kepenų fibrozė, hepatito C arba B liga, nealkoholinė suriebėjusių kepenų liga), būtų reguliariai atliekami ultragarsiniai kepenų tyrimai ir reguliariai (pvz., kasmet) stebima, ar nėra padidėjęs alfa-fetoproteino (AFP) kiekis, mažiausiai 5 metus po Hemgenix vartojimo (taip pat žr. 4.3 skyrių).

Ilgalaikis tolesnis stebėjimas

Tikimasi, kad pacientai bus įtraukti į tolesnio stebėjimo tyrimą, kurio metu hemofilija sergantys pacientai bus stebimi 15 metų siekiant pagrįsti ilgalaikį Hemgenix genų terapijos saugumą ir veiksmingumą.

Natrio ir kalio kiekis

Šio vaistinio preparato flakone yra 35,2 mg natrio, tai atitinka 1,8 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Prieš skiriant etranakogeno dezaparvoveko, paciento turimus vaistinius preparatus reikia peržiūrėti, siekiant nustatyti, ar juos reikia keisti, kad būtų išvengta šiame skyriuje aprašytos numatomos sąveikos.

Pacientų kartu vartojami vaistiniai preparatai turi būti stebimi po etranakogeno dezaparvoveko skyrimo, ypač pirmaisiais metais, ir reikia įvertinti poreikį pakeisti kartu vartojamus vaistinius preparatus, atsižvelgiant į paciento kepenų būklę ir riziką. Pradėjus vartoti naują vaistinį preparatą, rekomenduojama atidžiai stebėti ALT ir IX faktoriaus aktyvumo lygius (pvz., pirmą mėnesį kas savaitę arba kas dvi savaites), kad būtų galima įvertinti galimą poveikį abiem lygiams.

In vivo sąveikos tyrimų neatlikta.

Hepatotoksiniai vaistiniai preparatai ar medžiagos

Šio vaistinio preparato vartojimo patirties pacientams, vartojantiems hepatotoksinius vaistinius preparatus arba vartojantiems hepatotoksines medžiagas, yra nedaug. Etranakogeno dezaparvoveko saugumas ir veiksmingumas šiomis aplinkybėmis nenustatytas (žr. 4.4 skyrių).

Prieš skiriant etranakogeną dezaparvoveką pacientams, vartojantiems potencialiai hepatotoksiškų vaistinių preparatų arba vartojantiems kitų hepatotoksiškų medžiagų (įskaitant alkoholį, potencialiai hepatotoksiškus augalinius preparatus ir maisto papildus), ir sprendžiant dėl tokių medžiagų priimtimumo po gydymo etranakogenu dezaparvoveku, gydytojai turėtų atsižvelgti į tai, kad jie gali sumažinti etranakogeno dezaparvoveko veiksmingumą ir padidinti sunkesnių kepenų reakcijų riziką, ypač pirmaisiais metais po etranakogeno dezaparvoveko vartojimo (žr. 4.4 skyrių).

Sąveika su medžiagomis, kurios gali sumažinti arba padidinti kortikosteroidų koncentraciją plazmoje

Medžiagos, kurios gali sumažinti arba padidinti kortikosteroidų koncentraciją plazmoje (pvz., citochroma P450 3A4 indukuojantys arba slopinantys preparatai), gali sumažinti kortikosteroidų vartojimo veiksmingumą arba padidinti jų šalutinį poveikį (žr. 4.4 skyrių).

Vakcinos

Prieš etranakogeno dezaparvoveko infuziją įsitikinkite, kad pacientas yra paskiepytas visais reikiama is skiepais. Paciento skiepijimo tvarkaraštį gali reikėti pakoreguoti, kad būtų galima taikyti kartu taikomą imunomoduliacinį gydymą (žr. 4.4 skyrių). Gyvų vakcinų pacientams imunomoduliacinio gydymo metu negalima skirti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Nebuvo atlikta jokių specialių gyvūnų vaisingumo / embriono vaisiaus tyrimų, siekiant pagrįsti, ar vartojimas vaisingoms moterims ir nėštumo metu gali būti žalingas naujagimiui (teorinė viruso vektoriaus integracijos į vaisiaus ląsteles vertikalaus perdavimo būdu rizika).

Duomenų, leidžiančių rekomenduoti konkrečią kontracepcijos priemonių naudojimo trukmę vaisingoms moterims, nėra. Todėl Hemgenix nerekomenduojamas vaisingoms moterims.

Kontracepcija po vartojimo vyrams

Klinikinių tyrimų metu po etranakogeno dezaparvoveko vartojimo spermoje buvo laikinai aptikta transgeno DNR (žr. 5.2 skyrių).

12 mėnesių po etranakogeno dezaparvoveko vartojimo vaisingiems pacientams ir jų vaisingoms partnerėms turi būti užkirstas kelias nėštumui arba jis turi būti atidėtas naudojant barjerines kontracepcijos priemones.

Hemgenix gydomi vyrai negali būti spermų donorais, kad sumažintų galimą tėvo gonocitų linijos perdavimo riziką (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas

Patirties, susijusios su šio vaistinio preparato vartojimu nėštumo metu, nėra. Hemgenix poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta. Nežinoma, ar šis vaistinis preparatas, vartojamas nėščioms moterims, gali pakenkti vaisiui arba turėti įtakos reprodukciniam pajėgumui. Hemgenix neturėtų būti vartojamas nėštumo metu.

Žindymas

Nežinoma, ar etranakogenas dezaparvovekas išsiskiria į motinos pieną. Negalima atmesti rizikos naujagimiams / kūdikiams. Hemgenix negalima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Poveikis vyrų vaisingumui buvo įvertintas atliekant gyvūnų tyrimus su pelėmis. Neigiamo poveikio vaisingumui nepastebėta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Etranakogeno dezaparvoveko infuzija gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Dėl galimų nepageidaujamų reakcijų, pvz., laikino svaigulio, nuovargio ir galvos skausmo, atsiradusių netrukus po etranakogeno dezaparvoveko vartojimo, pacientams reikia patarti būti atsargiems vairuojant ir valdant mechanizmus, kol jie įsitikins, kad šis vaistinis preparatas jiems nedaro neigiamo poveikio (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Etranakogeno dezaparvoveko klinikinių tyrimų metu dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV) buvo galvos skausmas (labai dažnas; 31,6 % pacientų), ALT aktyvumo padidėjimas (labai dažnas; 22,8 % pacientų), AST aktyvumo padidėjimas (labai dažnas; 17,5 % pacientų) ir į gripą panaši liga (labai dažna; 14 % pacientų).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

3 lentelėje pateikiama 57 pacientų klinikinių tyrimų su etranakogenu dezaparvoveku NRV apžvalga. NRV klasifikuojami pagal MedDRA organų sistemų klasę ir dažnį. NRV išvardytos pagal šią dažnio kategorijų konvenciją: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio kategorijoje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio dažnio tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, nustatytos atliekant etranakogeno dezaparvoveko klinikinius tyrimus

MedDRA organų sistemų klasė (SOC)	NRV (Rekomenduojamas terminas)	Dažnis vienam pacientui
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas
	Svaigulys	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Į gripą panaši liga	Labai dažnas
	Nuovargis, negalavimas	Dažnas
Tyrimai	Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas, padidėjęs C reaktyviojo baltymo kiekis	Labai dažnas
	Kreatinfosfokinazės kiekio kraujyje padidėjimas, bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas	Dažnas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Su infuzija susijusi reakcija (padidėjęs jautrumas, reakcija infuzijos vietoje, svaigulys, akių niežėjimas, paraudimas, viršutinės pilvo dalies skausmas, dilgėlinė, diskomfortas krūtinėje, pireksija)	Labai dažnas*

*Dažnumas nustatomas apibendrinus panašios medicininės koncepcijos su infuzija susijusias reakcijas. Individualios infuzijos reakcijos 1–2 tiriamiesiems pasireiškė dažnai (nuo 1,8 iki 3,5 %).

Kepenų laboratorinių tyrimų pakitimai

4 lentelėje pateikti kepenų laboratorinių tyrimų pakitimai po Hemgenix vartojimo. ALT aktyvumo padidėjimas apibūdintas išsamiau, nes jį gali lydėti IX faktoriaus aktyvumo sumažėjimas, o tai gali reikšti, kad reikia pradėti gydymą kortikosteroidais (žr. 4.4 skyrių).

4 lentelė. Pacientų, kuriems klinikinių tyrimų metu buvo skiriama 2×10^{13} gk/kg kūno svorio etranakogeno dezaparvoveko, kepenų laboratorinių tyrimų pakitimai

Padidėję laboratoriniai rodikliai ^a	Pacientų skaičius (%) N = 57
ALT aktyvumo padidėjimas > VNR^b	23 (40,4 %)
> VNR – $3,0 \times \text{VNR}^c$	17 (29,8 %)
> $3,0 - 5,0 \times \text{VNR}^d$	1 (1,8 %)
> $5,0 - 20,0 \times \text{VNR}^e$	1 (1,8 %)
AST aktyvumo padidėjimas > VNR^b	24 (42,1 %)
> VNR – $3,0 \times \text{VNR}^c$	19 (33,3 %)
> $3,0 - 5,0 \times \text{VNR}^d$	4 (7,0 %)
Bilirubino kiekio padidėjimas > VNR^b	14 (24,6 %)
> VNR – $1,5 \times \text{VNR}^c$	12 (21,1 %)

Santrumpos: VNR – viršutinė normos riba; CTCAE (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) – bendrieji nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai

^a Pateikti aukščiausi CTCAE verčių laipsniai po dozės suvartojimo

^b Ne visi pacientai, kurių laboratoriniai pakitimai > VNR, pasiekė CTCAE 1 laipsnį dėl padidėjusių pradinių rodiklių.

^c CTCAE 1 laipsnis

^d CTCAE 2 laipsnis

^e CTCAE 3 laipsnis

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Su infuzija susijusios reakcijos

Klinikinių etranakogeno dezaparoveko tyrimų metu 7/57 (12,3 %) tiriamųjų buvo stebėtos su infuzija susijusios lengvos ar vidutinio sunkumo reakcijos. Infuzija buvo laikinai nutraukta 3 pacientams ir atnaujinta mažesniu greičiu, gydant antihistamininiais vaistinėmis preparatais ir (arba) kortikosteroidais. 1 pacientui infuzija buvo sustabdyta ir nebeatnaujinta (žr. 5.1 skyrių).

Imuninės kilmės transaminitas

Klinikinių tyrimų metu 13/57 (22,8 %) pacientų pasireiškė su gydymu susijusios nepageidaujamos ALT aktyvumo padidėjimo reakcijos. ALT aktyvumo padidėjimas pasireiškė nuo 22 iki 787 dienos po dozės skyrimo. Devyniems iš 13 pacientų, kuriems nustatytas ALT aktyvumo padidėjimas, kortikosteroidų kursas buvo sumažintas. Vidutinė gydymo kortikosteroidais trukmė šiems pacientams buvo 81,4 dienos. Devyniems iš 13 pacientų, kuriems buvo ALT aktyvumo padidėjimas, taip pat pasireiškė AST aktyvumo padidėjimas. Visi su gydymu susiję ALT aktyvumo padidėjimo nepageidaujami reiškiniai nebuvo sunkūs ir praėjo per 3–127 dienas.

Imunogeniškumas

Klinikiniuose etranakogeno dezaparoveko tyrimuose IX faktoriaus inhibitoriaus atsiradimas nepastebėtas.

Visiems etranakogenu dezaparoveku gydomiems pacientams buvo pastebėtas tikėtinas ilgalaikis humoralinis imuninis atsakas į suleistą AAV5 kapsidę. Anti-AAV5 antikūnų lygis viršijo viršutinę kiekybinio nustatymo ribą 1:8748 praėjus 3 savaitėi po dozės suleidimo ir išliko didesnis nei viršutinė kiekybinio nustatymo riba, išmatuota 24 mėnesį po dozės suleidimo.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas [naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimų sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų duomenų apie etranakogeno dezaparoveko perdozavimą nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: dar nepriskirta, ATC kodas: dar nepriskirtas.

Veikimo mechanizmas

Etranakogenas dezaparovekas yra genų terapijos vaistinis preparatas, skirtas įvesti žmogaus IX faktoriaus koduojančios DNR sekos kopiją į hepatocitus, kad būtų pašalinta pagrindinė hemofilijos B ligos priežastis. Etranakogeną dezaparoveką sudaro žmogaus IX faktoriaus funkcijos įgijimo Padua varianto (hFIXco-Padua), kontroliuojamo kepenims būdingo LP1 promotoriaus, kodoniškai optimizuota koduojanti DNR seka, įterpta į nereplikuojantį rekombinantinį 5 serotipo adenoasocijuoto viruso (AAV5) vektorių (žr. 2.1 skyrių).

Po vienos intraveninės infuzijos etranakogenas dezaparvovekas pirmiausia patenka į kepenų ląsteles, kuriose vektoriaus DNR yra beveik vien tik epizominės formos (žr. 5.3 skyrių toliau). Po transdukcijos etranakogenas dezaparvovekas sąlygoja ilgalaikę kepenyse vykstančią IX-Padua faktoriaus ekspresiją. Dėl to etranakogenas dezaparvovekas iš dalies arba visiškai sumažina cirkuliuojančio IX faktoriaus prokoaguliacinio aktyvumo trūkumą hemofilija B sergantiems pacientams.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Etranakogeno dezaparvoveko saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atliekant 2 perspektyvinius, atvirus, vienos dozės, vienos grupės tyrimus, 2b fazės tyrimą, atliktą JAV, ir 3 fazės tarptautinį tyrimą, atliktą JAV, JK ir ES. Abiejuose tyrimuose dalyvavo suaugę pacientai vyrai (kūno svorio intervalas nuo 58 iki 169 kg), sergantys vidutinio sunkumo arba sunkia hemofilija B ($\leq 2\%$ IX faktoriaus aktyvumo; N = 3 2b fazės ir N = 54 3 fazės), kuriems buvo skiriama vienkartinė 2×10^{13} gk/kg etranakogeno dezaparvoveko kūno svorio dozė į veną ir 5 metų tolesnio stebėjimo laikotarpis.

Pagrindinio 3 fazės tyrimo metu iš viso N = 54 pacientai vyrai, nuo 19 iki 75 metų amžiaus įtraukimo į tyrimą metu (n = 47 ≥ 18 ir < 65 metai; n = 7 ≥ 65 metai), sergantys vidutinio sunkumo arba sunkia hemofilija B užbaigė ≥ 6 mėnesių stebimąją įvadinę fazę su įprasta IX faktoriaus profilaktika, po kurios pacientai gavo vieną į veną leidžiamą etranakogeno dezaparvoveko dozę. Tolesnio stebėjimo po gydymo vizitai vyko reguliariai, o 53/54 pacientai buvo toliau stebimi bent 18 mėnesių. Vienas pacientas, kuriam atrankos metu buvo 75 metai, mirė nuo kardiogeninio šoko praėjus 15 mėnesių po dozės pavartojimo; patvirtinta, kad šis įvykis nebuvo susijęs su gydymu. Likę 53/54 pacientai toliau buvo stebimi iš viso 5 metus po dozės vartojimo. Iš jų 1 pacientas gavo dalinę etranakogeno dezaparvoveko dozę (10 %) dėl infuzijos metu pasireiškusių reakcijos į infuziją. Prieš skiriant etranakogeno dezaparvoveko dozę, visiems pacientams buvo taikoma IX faktoriaus profilaktinė pakaitinė terapija. Jau egzistuojančių neutralizuojančių anti-AAV5 antikūnų pradinio įvertinimo metu turėjo 21 iš 54 (38,9 %) pacientų. Pagrindinis 3 fazės tyrimo veiksmingumo tikslas buvo įvertinti metinį kraujavimo dažnį (angl. *annualised bleeding rate*, ABR) sumažėjimą nuo 7 iki 18 mėnesių po dozės vartojimo, t. y. po to, kai iki 6 mėnesio po dozės vartojimo IX faktoriaus ekspresija tapo stabili, palyginti su stebimuoju įvadiniu laikotarpiu. Šiuo tikslu buvo įvertinti visi kraujavimo epizodai, nepriklausomai nuo tyrėjo įvertinimo. Veiksmingumo rezultatai parodė etranakogeno dezaparvoveko pranašumą prieš nuolatinę įprastą IX faktoriaus profilaktiką (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. Kraujavimo reiškiniai ir metinės kraujavimo normos

Skaičius	≥ 6 mėn. įvadinis laikotarpis FAS (N = 54)	7–18 mėnesių po dozės FAS (N = 54)	≥ 6 mėn. įvadinis laikotarpis (N = 53) ^{***}	7–18 mėnesių po dozės (N = 53) ^{***}
Kraujuojančių pacientų skaičius	40 (74,1 %)	20 (37,0 %)	40 (75,5 %)	19 (35,8 %)
Nulinio kraujavimo pacientų skaičius	14 (25,9 %)	34 (63,0 %)	13 (24,5 %)	34 (64,2 %)
Bet kokių kraujavimų skaičius	136	54	136	49
Asmens metų, kuriems pasireiškia kraujavimas, skaičius	33,12	49,78		
Pakoreguota [*] ABR ^{**} (95 % PI) esant bet kokiam kraujavimui	4,19 (3,22; 5,45)	1,51 (0,81; 2,82)	3,89 (2,93; 5,16)	1,07 (0,63; 1,82)
ABR sumažėjimas (nuo įvadinio laikotarpio iki po gydymo) Dvipusis 95 % Wald PI Vienpusė p-reikšmė ^{****}	-	64 % (36 %, 80 %) 0,0002		72 % (57 %, 83 %) P < 0,0001
Pacientų, kuriems pasireiškė sunkus kraujavimas, skaičius	10 (18,5 %)	7 (13 %)	-	-
Pacientų, kuriems pasireiškė labai sunkus kraujavimas, skaičius	3 (5,6 %)	2 (3,7 %)	-	-

Pakoreguotas ABR dėl savaiminio kraujavimo Vienpusė p-reikšmė	1,52	0,44 p = 0,0034	-	-
Koreguotas ABR dėl sąnarių kraujavimo Vienpusė p-reikšmė	2,35	0,51 p < 0,0001	-	-
Pakoreguotas ABR dėl trauminio kraujavimo Vienpusė p-reikšmė	2,09	0,62 p < 0,0001	-	-

Santrumpos: ABR = metinis kraujavimo dažnis (angl. *annualised bleeding rate*, ABR); FAS = visas analizės rinkinys (angl. *full analysis set*, FAS), įskaitant visus 54 pacientus, kuriems buvo skiriama dozė; PI = pasikliautinis intervalas

*Pakoreguotas ABR: pakoreguotas ABR dažnis ir ABR palyginimas tarp įvadinio ir po gydymo laikotarpio buvo apskaičiuotas pagal statistinį modeliavimą (t. y. pagal pakartotines priemones, apibendrintas vertinimo lygtis, pagal neigiamą binominės regresijos modelį, atsižvelgiant į suporuotą tyrimo projektą su nuokrypio parametru, kad būtų atsižvelgta į diferencinio surinkimo laikotarpius. Gydymo laikotarpis buvo įtrauktas kaip kategorinis kintamasis.)

**ABR buvo matuojamas nuo 7 iki 18 mėnesio po etranakogeno dezaparoveko infuzijos, užtikrinant, kad šis laikotarpis atspindėtų pastovią IX faktoriaus ekspresiją iš transgeno.

***Populiacijos duomenys apima visus pacientus, kuriems buvo skiriama dozė, išskyrus vieną pacientą, kurio turėtas neutralizuojančių anti-AAV5 antikūnų titras buvo 1:3212 ir kuris nereagavo į gydymą, t. y. po dozės suleidimo nepasireiškė IX faktoriaus ekspresija ir aktyvumas.

****Vienpusė p-reikšmė $\leq 0,025$ po gydymo / įvadinio laikotarpio < 1 buvo laikoma statistiškai reikšminga.

Po vienkartinės etranakogeno dezaparoveko dozės buvo pastebėtas kliniškai reikšmingas IX faktoriaus aktyvumo padidėjimas, išmatuotas vienpakopiu (DATL paremtu) tyrimu (žr. 6 lentelę). IX faktoriaus aktyvumas taip pat buvo matuojamas chromogeniniu tyrimu, ir rezultatai buvo mažesni, palyginti su vienpakopio (DATL pagrindu) tyrimo rezultatais, o vidutinis chromogeninio ir vienpakopio IX faktoriaus aktyvumo santykis svyravo nuo 0,408 iki 0,547 nuo 6 iki 24 mėnesio po dozės skyrimo.

6 lentelė. Neužteršto² IX faktoriaus aktyvumas 6, 12, 18 ir 24 mėnesių laikotarpiu (FAS; vienpakopis [DATL pagrįstas] tyrimas)

	Pradinis įvertinimas ¹ (N = 54) ²	6 mėnesiai po dozės (N = 51) ²	12 mėnesių po dozės (N = 50) ²	18 mėnesių po dozės (N = 50) ²	24 mėnesiai po dozės ⁵ (N = 50) ²
Vidutinis % (SD)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,40)	36,66 (18,96)
Mediana % (min.; maks.)	1,0 (1,0; 2,0)	37,30 (8,2; 97,1)	39,90 (5,9; 113,0)	33,55 (4,5; 122,9)	33,85 (4,7; 99,2)
Pokytis nuo pradinio įvertinimo Mažiausių kvadratų (LS) vidurkis (SE) ³ 95 % PI Vienpusė p-reikšmė ⁴	n.a.	36,18 (2,432)	38,81 (2,442)	34,31 (2,444)	34,13 (2,325)
		31,41; 40,95 p < 0,0001	34,01; 43,60 p < 0,0001	29,52; 39,11 p < 0,0001	29,57; 38,69 p < 0,0001

Santrumpos: DATL = aktyvintas dalinis tromboplastino laikas; PI = pasikliautinis intervalas; FAS = visos analizės rinkinys, įskaitant visus 54 pacientus, kuriems buvo skiriama dozė; LS = mažiausių kvadratų maks. = maksimalus; min. = minimalus; n.a. = netaikoma; SN = standartinis nuokrypis; SE = standartinė klaida (angl. *standard error*).

¹Pradinis įvertinimas: pradinio įvertinimo IX faktoriaus aktyvumas buvo apskaičiuotas pagal tiriamojo istorinį hemofilijos B sunkumą, dokumentuotą atvejo ataskaitos formoje. Jei tiriamajam nustatytas sunkus IX faktoriaus trūkumas (IX faktoriaus koncentracija plazmoje < 1 %), jo pradinis IX faktoriaus aktyvumo lygis buvo prilyginamas 1 %. Jei tiriamajam nustatytas vidutiniškai sunkus IX faktoriaus trūkumas (IX faktoriaus koncentracija plazmoje ≥ 1 % ir ≤ 2 %), pradinio IX faktoriaus aktyvumo lygis buvo prilyginamas 2 %.

²Neužterštas: nebuvo įtraukti kraujo mėginiai, paimti per 5 pusinės eliminacijos periodus po egzogeninio IX faktoriaus vartojimo. Nustatant užteršimą buvo atsižvelgta ir į egzogeninio IX faktoriaus vartojimo datą bei laiką, ir į kraujo mėginių ėmimą. Pacientų, kurių neužterštos centrinės laboratorijos vertės po gydymo buvo lygios nuliui, pokytis, palyginti su pradine verte, šioje analizėje buvo prilygintas nuliui, o jų vertės po pradinės vertės buvo lygios pradinei vertei. Pradinio įvertinimo IX faktoriaus buvo apskaičiuotas pagal pacientų istorinį hemofilijos B sunkumą, užfiksuotą atvejo pranešimo formoje. Į FAS buvo įtrauktas 1 pacientas, gavęs tik 10 % planuotos dozės, 1 pacientas, miręs 15-ą mėnesį po dozės suvartojimo dėl nesusijusios gretutinės ligos, 1 pacientas, kurio ankstesnių neutralizuojančių anti-AAV5 antikūnų titras buvo 1:3212 ir kuris nereagavo į gydymą, ir 1 pacientas, kuriam buvo užteršimas IX egzogeniniu faktoriumi. Atitinkamai, populiacijos duomenys apėmė nuo 54 iki 50 pacientų, kurių mėginiai nebuvo užteršti.

³Mažiausių kvadratų vidurkis (SE): linijinio mišraus modelio, kai vizitas yra kategorinis kovariatas, pakartotinių matavimų vidurkis.

⁴Vienpusė p-reikšmė $\leq 0,025$ po gydymo, palyginti su pradiniu įvertinimu, buvo laikoma statistškai reikšminga.

⁵24 mėnesių duomenys buvo pagrįsti *ad hoc* analize, o p-reikšmė nebuvo pakoreguota atsižvelgiant į daugialypumą.

IX faktoriaus baltymo ekspresijos pradžia po dozės buvo aptinkama nuo pirmojo neužteršto matavimo 3 savaitę. Apskritai, nors IX faktoriaus baltymų kinetinis profilis po gydymo laikotarpiu buvo labiau kintamas, jis buvo panašus į IX faktoriaus aktyvumą.

IX faktoriaus aktyvumo patvarumo analizė parodė stabilų IX faktoriaus lygį nuo 6 mėnesių iki 24 mėnesių. Patvarumo analizė parodė panašią IX faktoriaus aktyvumo po dozės tendenciją etranakogeno dezaparvoveko atveju, kaip ir pirmtako, rAAV5-hFIX genų terapijos, koduojančios laukinio tipo žmogaus IX faktorių ankstesniame klinikiniame tyrime, kuris parodė stabilų IX faktoriaus aktyvumą po dozės nuo 6 mėnesių iki 5 metų (žr. 5.3 skyrių).

Nors pacientams, turintiems neutralizuojančių anti-AAV5 antikūnų, buvo pastebėtas mažesnis vidutinis IX faktoriaus aktyvumas, tačiau nenustatyta kliniškai reikšmingos koreliacijos tarp pacientų turimų anti-AAV5 antikūnų titro ir jų IX faktoriaus aktyvumo praėjus 18 mėnesių po dozės vartojimo (žr. 7 lentelę). 1 pacientui, kurio jau esamų anti-AAV5 antikūnų titras atrankos metu buvo 1:3212, nepastebėta jokio atsako į gydymą etranakogenu dezaparvoveku, nebuvo IX faktoriaus ekspresijos ir aktyvumo.

7 lentelė. Endogeninio IX faktoriaus aktyvumo lygiai po dozės pacientams, turintiems ir neturintiems anksčiau atsiradusių neutralizuojančių anti-AAV5 antikūnų (FAS; vienpakopio [DATL pagrindu] tyrimas)

	Pacientų skaičius	Vidutinis IX faktoriaus aktyvumas (%) (SN)	IX faktoriaus aktyvumo mediana (%) (min., maks.)	Pokytis nuo pradinio įvertinimo		
				Mažiausių kvadratų vidurkis (SE) [†]	95 % PI	Vienpusė p-reikšmė
Su anksčiau atsiradusiais neutralizuojančiais anti-AAV5 antikūnais						
Pradinis įvertinimas	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0; 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
6 mėnuo	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2; 90,4)	30,79 (3,827)	23,26; 38,32	< 0,0001
12 mėnuo	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5; 73,6)	31,59 (3,847)	24,02; 39,16	< 0,0001
18 mėnuo	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3; 57,9)	26,83 (3,854)	19,24; 34,41	< 0,0001
24 mėnuo	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1; 88,3)	28,35 (3,928)	20,62; 36,08	< 0,0001
Be anksčiau atsiradusių neutralizuojančių anti-AAV5 antikūnų						
Pradinis įvertinimas	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0; 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
6 mėnuo	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4; 97,1)	39,46 (3,172)	33,23; 45,69	< 0,0001
12 mėnuo	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9; 113,0)	43,07 (3,176)	36,83; 49,31	< 0,0001

	Pacientų skaičius	Vidutinis IX faktoriaus aktyvumas (%) (SN)	IX faktoriaus aktyvumo mediana (%) (min., maks.)	Pokytis nuo pradinio įvertinimo		
				Mažiausių kvadratų vidurkis (SE) [†]	95 % PI	Vienpusė p-reikšmė
18 mėnuo	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5; 122,9)	38,72 (3,172)	32,49; 44,95	< 0,0001
24 mėnuo	33	38,55 (19,19)	25,40 (4,7; 99,2)	37,40 (2,933)	31,64; 43,16	< 0,0001

Santrumpos: FAS = visos analizės rinkinys, įskaitant visus 54 pacientus, kuriems buvo skirta dozė; DATL = aktyvintas dalinis tromboplastino laikas; PI = pasikliautinis intervalas; LS = mažiausias kvadratas; maks. = maksimalus; min = minimalus; n.a. = netaikomas; SN = standartinis nuokrypis; SE = standartinė klaida.

[†]Mažiausių kvadratų vidurkis (SE): nuo pakartotinių matavimų linijinis mišrus modelis su vizitu kaip kategoriniu kovariantu.

Tyrimas taip pat parodė etranakogeno dezaparoveko pranašumą praėjus 18 mėnesių po dozės, palyginti su įprasta egzogeninio IX faktoriaus profilaktika įvadinio laikotarpiu (žr. 8 lentelę). IX faktoriaus gydytų kraujavimo epizodų ABR 7–18 mėnesių laikotarpiu po dozės sumažėjo 77 % (žr. 5 lentelę).

8 lentelė. IX faktoriumi gydytų kraujavimo epizodų metinis kraujavimo dažnis

	≥ 6 mėn. įvadinis laikotarpis FAS (N = 54)	7–18 mėnesių po dozės FAS (N = 54)
Pacientų, kuriems IX faktoriumi gydytas kraujavimas, skaičius	37/54 (68,5 %)	15/54 (27,8 %)
IX faktoriumi gydytų kraujavimų skaičius	118	30
Pakoreguotas ABR (95 % PI) IX faktoriumi gydytiems kraujavimams	3,65 (2,82; 4,74)	0,84 (0,41; 1,73)
IX faktoriumi gydytų kraujavimų ABR santykis (po gydymo iki įvadinio laikotarpio) Dvipusis 95 % Wald PI Vienpusė p-reikšmė	-	0,23 (0,12; 0,46) p < 0,0001
Pakoreguotas ABR (95 % PI) savaiminiam kraujavimui, gydomam IX faktoriumi	1,34 (0,87; 2,06)	0,45 (0,15; 1,39)
Savaiminių kraujavimų, gydytų IX faktoriumi (po gydymo iki įvadinio laikotarpio) ABR santykis Dvipusis 95 % Wald PI Vienpusė p-reikšmė	-	0,34 (0,11; 1,00) p = 0,0254
Pakoreguotas ABR (95 % PI) sąnarių kraujavimui, gydomam IX faktoriumi	2,13 (1,58; 2,88)	0,44 (0,19; 1,00)
ABR santykis sąnarių kraujavimams, gydomiems IX faktoriumi (po gydymo iki įvadinio laikotarpio) Dvipusis 95 % Wald PI Vienpusė p-reikšmė	-	0,20 (0,09; 0,45) p < 0,0001

Santrumpos: ABR = metinis kraujavimo dažnis; FAS = visos analizės rinkinys, įskaitant visus 54 tiriamuosius, kuriems buvo skiriama dozė; PI = pasikliautinis intervalas

Vidutinis IX faktoriaus pakaitinės terapijos vartojimas reikšmingai sumažėjo 248 825,0 TV/metams/pacientui (98,42 %; vienpusė p < 0,0001) tarp 7 ir 18 mėnesių ir 248 392,6 TV/metams/pacientui (96,52 %; vienpusė p < 0,0001) nuo 7 iki 24 mėnesio po gydymo etranakogenu dezaparoveku, palyginti su įprasta IX faktoriaus profilaktika įvadinio laikotarpiu. Nuo 21

dienos iki 7-24 mėnesių 52 iš 54 (96,3 %) gydytų pacientų nereikėjo nuolatinės įprastinės IX faktoriaus profilaktikos.

3 fazės tyrimo metu, praėjus 24 mėnesiams po dozės skyrimo, buvo stebimi panašūs rezultatai. Pažymėtina, kad nė vienam iš pacientų per 2 metus po dozės vartojimo nebuvo nustatyta etranakogeno dezaparvoveką neutralizuojančių inhibitorių. Be to, nė vienam iš 3 pacientų, įtrauktų į 2b fazės tyrimą, 3 metų laikotarpiu po dozės vartojimo nepasireiškė neutralizuojančių inhibitorių atsiradimo požymių. 3 pacientams kliniškai reikšmingai padidėjo IX faktoriaus aktyvumas ir jie nutraukė įprastą IX faktoriaus pakaitinę profilaktiką per 3 metus po dozės vartojimo.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Hemgenix tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant hemofiliją B (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pasiskirstymas, biotransformacija ir eliminacija

Tikimasi, kad iš etranakogeno dezaparvoveko gautas IX faktoriaus baltymas, gaminamas kepenyse, pasiskirstys ir veiks kataboliškai panašiai kaip endogeninis natūralus IX faktoriaus baltymas žmonėms, neturintiems IX faktoriaus trūkumo (žr. 5.1 skyrių).

Klinikinė išsiskyrimo farmakokinetika

Išsiskyrimo farmakokinetika buvo apibūdinta po etranakogeno dezaparvoveko vartojimo, naudojant jautrų polimerazės grandininės reakcijos (PGR) tyrimą, kad būtų galima nustatyti vektoriaus DNR sekas atitinkamai kraujo ir spermos mėginiuose. Šis tyrimas yra jautrus transgeninei DNR, įskaitant suardytos DNR fragmentus. Jis nenurodo, ar DNR yra vektoriaus kapsidėje, ląstelėse ar matricos skysčio fazėje (pvz., kraujo plazmoje, sėkliniame skystyje), ar yra nepažeistas vektorius.

3 fazės tyrime aptinkama vektoriaus DNR, kurios didžiausia vektoriaus DNR koncentracija po dozės vartojimo buvo nustatyta kraujyje ($n = 53/54$) ir spermoje ($n = 42/54$) atitinkamai esant 4 valandų ir 42 dienų medianai (T_{max}). Vidutinė didžiausia koncentracija kraujyje ir spermoje buvo atitinkamai $2,2 \times 10^{10}$ kopijų/ml ir $3,8 \times 10^5$ kopijų/ml. Pasiekusi maksimalų matricos lygį, transgeno DNR koncentracija nuolat mažėja. Neigiamo išsiskyrimo būseną pacientams buvo apibrėžta kaip 3 iš eilės mėginiai, kurių vektoriaus DNR koncentracija buvo mažesnė už aptikimo ribą ($< LOD$). Pagal šį apibrėžimą iki 24 mėnesio iš viso 56 % (30/54) pacientų kraujyje ir 69 % (37/54) pacientų spermoje neliko vektoriaus DNR. Vidutinis laikas, kol kraujyje ir spermoje nustojo vykti išsiskyrimas, buvo atitinkamai 52,3 savaitės ir 45,8 savaitės praėjus 24 mėnesiams po dozės. Keletas tiriamųjų negrąžino reikiamo kraujo ir spermos mėginių skaičiaus, kad būtų galima įvertinti išsiskyrimo būklę pagal apibrėžimą. Atsižvelgiant į išsiskyrimo rezultatus, gautus iš paskutinių dviejų turimų mėginių iš eilės, nustatyta, kad iš viso 40/54 (74 %) ir 47/54 (87 %) pacientų kraujyje ir spermoje (atitinkamai) 24 mėnesius po dozės vartojimo vektoriaus DNR nebuvo nustatyta.

Farmakokinetika ypatingose populiacijose

Pacientai, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas

3 fazės tyrime daugumos (n = 45) pacientų inkstų funkcija buvo normali (kreatinino klirensas [CLCr] = ≥ 90 ml/min., apibrėžtas pagal *Cockcroft-Gault* lygtį), 7 pacientams buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (CLCr = 60–89 ml/min.) ir 1 pacientui buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (CLCr = 30–59 ml/min).

Kliniškai reikšmingų IX faktoriaus aktyvumo skirtumų tarp šių pacientų nenustatyta.

Etranakogenas dezaparvovekas nebuvo tirtas su pacientais, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (CLCr = 15–29 ml/min.) arba galutinės stadijos inkstų liga (CLCr < 15 ml/min.).

Pacientai, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas

3 fazės tyrime pacientams, kurių kepenų steatozės laipsnis pradinio įvertinimo metu buvo skirtingas, kliniškai reikšmingų IX faktoriaus aktyvumo skirtumų nenustatyta.

Pacientai, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas ir išplitusi fibrozė, nebuvo tiriami (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendras toksiškumas

Ikiklinikiniai tyrimai buvo pradėti naudojant genų terapijos preparatą, kuriame naudojamas rekombinantinis 5 serotipo adenoasocijuoto virusas (rAAV5), ekspresuojantis laukinio tipo žmogaus IX koaguliacijos faktorių (rAAV5-hFIX). Etranakogenas dezaparvovekas (rAAV5-hFIX-Padua) vėliau buvo sukurtas iš rAAV5-hFIX, įterpus 2 nukleotidų pakaitą žmogaus IX faktoriaus transgene, taip sukuriant natūralų IX faktoriaus Paduvos variantą, kuris pasižymi reikšmingai padidintu aktyvumu (žr. 5.1 skyrių).

Nepastebėto neigiamo poveikio lygis (NNPL) buvo pastebėtas esant 9×10^{13} gk/kg kūno svorio nežmogiškiems primatams, o tai yra maždaug 5 kartus didesnė už žmogaus etranakogeno dezaparvoveko dozę – 2×10^{13} gk/kg kūno svorio.

Etranakogeno dezaparvoveko ir jo pirmtako, žmogaus IX faktoriaus geno terapijos, biologinis pasiskirstymas buvo įvertintas pelėms ir nežmogiškiems primatams po intraveninio vartojimo (žr. 5.3 skyrių). Buvo patvirtintas nuo dozės priklausomas preferencinis pasiskirstymas kepenyse tiek vektoriams, tiek jų transgeno ekspresijai.

Genotoksiškumas

Genotoksinė ir poveikio reprodukcijai rizika buvo įvertinta naudojant rAAV5-hFIX. Integravimo vietas šeimininko genomineje DNR analizė atlikta pelių ir nežmogiškių primatų kepenų audiniuose, jiems suleidus rAAV5-hFIX iki $2,3 \times 10^{14}$ gk/kg kūno svorio dozes, t. y. maždaug 10 kartų didesnės už klinikinę dozę žmogui. Gautos rAAV5-hFIX vektoriaus DNR sekos reprezentavo beveik išimtinai episomines formas, kurios nebuvo integruotos į šeimininko DNR. Likusi nedidelė integruotos rAAV5-hFIX DNR dalis buvo pasiskirsčiusi visame šeimininko genome ir nebuvo integruota į genus, susijusius su žmogaus piktybinės transformacijos tarpininkavimu (žr. 4.4 skyrių „Piktybinės ligos rizika dėl vektoriaus integracijos“).

Kancerogeniškumas

Specialių kancerogeniškumo tyrimų su etranakogenu dezaparvoveku nebuvo atlikta.

Nors nėra visiškai tinkamų gyvūnų modelių, kad būtų galima išnagrinėti etranakogeno dezaparvoveko navikinį ir kancerogeninį potencialą žmogaus organizme, toksikologiniai duomenys nerodo susirūpinimo dėl navikinio poveikio.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Specialių toksiškumo reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų, įskaitant embrionų ar vaisiaus ir vaisingumo vertinimą, su etranakogenu dezaparvoveku nebuvo atlikta, nes didžiąją dalį Hemgenix gydomų pacientų populiacijos sudaro vyrai. Su pelėmis buvo įvertinta gonocitų linijos perdavimo rizika suleidus

2,3 x 10¹⁴ gk/kg kūno svorio rAAV5-hFIX, t. y. maždaug 10 kartų didesnę dozę nei rekomenduojama žmonėms. Suvartojus rAAV5-hFIX, patinų lytiniuose organuose ir spermoje buvo aptikta vektoriaus DNR. Tačiau po šių pelių poravimosi su negydytomis patelėmis praėjus 6 dienoms po suleidimo, rAAV5-hFIX vektoriaus DNR neaptikta nei patelių reprodukciniuose audiniuose, nei palikuonių organizme, o tai rodo, kad tėvo gonocitų linija nebuvo perduota.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė
Polisorbatas 20
Kalio chloridas
Kalio fosfatas
Natrio chloridas
Natrio fosfatas
Vandenilio chlorido rūgštis (pH sureguliuoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

24 mėnesiai

Praskiedus

Praskiedus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu (žr. 6.6 skyrių), Hemgenix galima laikyti 15 °C–25 °C temperatūroje nuo šviesos apsaugotame infuziniame maišelyje. Tačiau etranakogeno dezaparvoveko dozė pacientui turi būti suleista per 24 valandas po dozės paruošimo. Stabilumas po praskiedimo buvo nustatytas polietileno/polipropileno (PE/PP) kopolimerui, polivinilchlorido (PVC) neturintiems infuzijos maišeliams su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Prieš vartojant praskiesti.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

10 ml tirpalo I tipo stiklo flakone su kamščiu (chlorbutilo gumos), aliuminio gaubteliu su nuplėšiamuoju dangteliu.

Hemgenix tiekiamas flakone, kuriame yra 10 ml.

Bendras flakonų skaičius kiekvienoje galutinėje pakuotėje atitinka konkretaus paciento dozavimo reikalavimą, atsižvelgiant į kūno svorį, ir pateikiamas ant pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis prieš dirbant su vaistiniu preparatu ar jį vartojant

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų (GMO).

Ruošiant ir skiriant etranakogeną dezaparvoveką, reikia dėvėti asmenines apsaugos priemones, įskaitant pirštines, apsauginius akinius, apsauginius drabužius ir kaukes.

Etranakogeno dezaparvoveko paruošimas prieš vartojimą

1. Ruošdami ir skirdami etranakogeną dezaparvoveką, naudokite aseptinius metodus.
2. Etranakogeno dezaparvoveko flakoną (-us) naudokite tik vieną kartą (vienkartinis (-iai) flakonai (-ai)).
3. Patikrinkite reikiamą etranakogeno dezaparvoveko dozę, atsižvelgdami į paciento kūno svorį. Bendras flakonų skaičius kiekvienoje galutinėje pakuotėje atitinka dozavimo reikalavimą kiekvienam konkrečiam pacientui, atsižvelgiant į kūno svorį.
4. Etranakogeną dezaparvoveką prieš suleidžiant reikia praskiesti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.
 - Iš 500 ml infuzinio (-ių) maišelio (-ių) su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu ištraukite apskaičiuotos Hemgenix dozės kiekį (ml). Ištraukiamas kiekis skirsis priklausomai nuo paciento kūno svorio.
 - o Pacientams, kurių kūno svoris <120 kg, iš vieno 500 ml infuzinio maišelio ištraukite natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekį, atitinkantį visą Hemgenix dozę (ml).
 - o Pacientams, kurių kūno svoris ≥ 120 kg, iš dviejų 500 ml infuzinių maišelių ištraukite natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekį, atitinkantį visą Hemgenix dozę (ml), ištraukdami po pusę kiekio iš kiekvieno iš dviejų 500 ml infuzinių maišelių.
 - Po to į infuzinį (-ius) maišelį (-ius) pridėkite reikiamą etranakogeno dezaparvoveko dozę, kad bendras kiekvieno infuzinio maišelio tūris būtų 500 ml.
5. Hemgenix dozę suleiskite tiesiai į natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą. Skiedimo metu neleiskite Hemgenix dozės į orą infuziniame maišelyje.
6. Atsargiai apverskite infuzinį (-ius) maišelį (-ius) bent 3 kartus, kad sumaišytumėte tirpalą ir užtikrintumėte tolygų praskiesto vaistinio preparato pasiskirstymą.
7. Norėdami išvengti putojimo:
 - Nekratykite etranakogeno dezaparvoveko flakono (-ų) ir paruošto infuzinio (-ių) maišelio (-ių).
 - Ruošiant etranakogeną dezaparvoveką, nenaudokite filtravimo adatų.
8. Siekiant sumažinti išsiliejimo ir (arba) aerosolio susidarymo riziką, infuzinį (-ius) maišelį (-ius) reikia prijungti prie infuzinio vamzdelio, užpildyto steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.
9. Injekcinį vamzdelį, užpildytą steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, prieš suleidimą reikia prijungti prie pagrindinės intraveninės infuzijos linijos, taip pat pripildytos steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.
10. Naudokite tik natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą, nes etranakogeno dezaparvoveko stabilumas su kitais tirpalais ir skiedikliais nenustatytas.
11. Negalima infuzuoti praskiesto etranakogeno dezaparvoveko tirpalo toje pačioje intraveninėje linijoje su kitais vaistiniais preparatais.
12. Nenaudokite centrinės linijos ar prievado.

Suleidimas

13. Prieš vartojimą atskiestą etranakogeną dezaparvoveką reikia apžiūrėti. Atskiestas etranakogenas dezaparvovekas turi būti skaidrus, bespalvis tirpalas. Jei infuziniame maišelyje matomos dalelės, drumstumas ar spalvos pasikeitimas, etranakogeno dezaparvoveko vartoti negalima.
14. Atskiestą vaistinį preparatą suleiskite kuo greičiau. Negalima viršyti 6.3 skyriuje nurodyto atskiesto vaistinio preparato laikymo laiko.
15. Naudokite integruotą (linijinį) 0,2 µm filtrą, pagamintą iš polietersulfono (PES).
16. Atskiestas etranakogeno dezaparvoveko tirpalas turi būti leidžiamas į periferinę veną atskira intraveninės infuzijos linija per periferinės venos kateterį.

17. Etranakogeno dezaparvoveko tirpalą reikia infuzuoti atidžiai, atsižvelgiant į 4.2 skyriuje nurodytą (-us) infuzijos greitį (-čius). Infuzija turi būti baigta per ≤ 24 valandas po dozės paruošimo (žr. 4.2 skyrių).
18. Suleidus visą infuzinio (-ių) maišelio (-ių) turinį, infuzijos liniją tokiu pat infuzijos greičiu reikia praplauti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, kad būtų užtikrintas viso etranakogeno dezaparvoveko suleidimas.

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio poveikio atveju

Atsitiktinio poveikio atveju būtina laikytis vietinių rekomendacijų dėl farmacinių atliekų.

- Atsitiktinai patekus į akis, nedelsdami plaukite akis vandeniu mažiausiai 15 minučių. Nenaudokite alkoholio tirpalo.
- Atsitiktinai įsidūrus adata, skatinkite žaizdos kraujavimą ir gerai nuplaukite injekcijos vietą vandeniu su muilu.
- Atsitiktinai patekus ant odos, paveiktą vietą reikia kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu mažiausiai 15 minučių. Nenaudokite alkoholio tirpalo.
- Atsitiktinai įkvėpus, perkelkite žmogų į gryną orą.
- Atsitiktinai patekus į burną, gausiai praskalaukite burną vandeniu.
- Kiekvienu atveju vėliau kreipkitės į gydytoją.

Darbo paviršius ir medžiagas, kurie galimai kontaktavo su etranakogenu dezaparvoveku, po naudojimo turi būti nukenksminami tinkama viricidinio poveikio dezinfekcine priemone (pvz., chloro išskiriančia dezinfekcine priemone, tokia kaip hipochloritas, kuriame yra 0,1 % laisvo chloro (1 000 ppm).

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nepanaudotas vaistinis preparatas ir vienkartinės medžiagos, kurios galėjo liestis su Hemgenix (kietos ir skystos atliekos), turi būti tvarkomos laikantis vietinių gairių dėl farmacijos atliekų. Slaugytojus reikėtų informuoti, kaip tinkamai tvarkyti atliekas, susidariusias iš užterštų pagalbinių medicinos priemonių, naudojant Hemgenix.

Darbo paviršius ir medžiagos, kurie galimai kontaktavo su etranakogenu dezaparvoveku, po naudojimo turi būti nukenksminami tinkama viricidinio poveikio dezinfekcine priemone (pvz., chloro išskiriančia dezinfekcine priemone, tokia kaip hipochloritas, kuriame yra 0,1 % laisvo chloro (1 000 ppm) ir, jei įmanoma, autoklavuoti.

7. REGISTRUOTOJAS

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1715/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų)
GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ
IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS
UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pradėdant prekiauti Hemgenix kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi susitarti dėl švietimo programos turinio ir formato su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis. Registruotojas užtikrina, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje prekiaujama Hemgenix, visi sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai / slaugytojai, kurie turėtų skirti, naudoti ar prižiūrėti Hemgenix vartojimą, turėtų galimybę susipažinti su toliau išvardytais mokomaisiais paketais. Šie paketai bus išversti į vietinę kalbą, kad gydytojai ir pacientai suprastų siūlomas poveikio mažinimo priemones:

- Gydytojo mokomoji medžiaga
- Paciento informacijos paketas.

Gydytojo mokomąją medžiagą sudaro:

- Vadovas sveikatos priežiūros specialistams;
- Preparato charakteristikų santrauka;
- Paciento / slaugytojo vadovas;
- Paciento kortelė.

Paciento informacijos paketą sudaro:

- Paciento / slaugytojo vadovas;
- Paciento kortelė;
- Paciento informacijos lapelis.

Vadovo sveikatos priežiūros specialistams pagrindinė informacija

- Informuoti pacientą apie svarbią nustatytą hepatotoksiškumo riziką ir svarbią galimą horizontalaus ir gonocitų linijos perdavimo, IX faktoriaus inhibitorių atsiradimo, piktybinių navikų, susijusių su vektoriaus genomo integracija, ir tromboembolijos riziką, taip pat apie tai, kaip šią riziką galima sumažinti.
- Prieš priimdamas sprendimą dėl gydymo, sveikatos priežiūros specialistas, pristatydamas Hemgenix kaip gydymo galimybę, turi su pacientu aptarti Hemgenix keliamą riziką, naudą ir neaiškumus, įskaitant šiuos dalykus:
 - Vartojant Hemgenix kai kuriais atvejais reikės vartoti kortikosteroidų, kad būtų galima kontroliuoti kepenų pažeidimą, kurį gali sukelti šis vaistinis preparatas. Tam reikia tinkamai stebėti pacientų kepenų funkciją ir vengti kartu vartoti hepatotoksiškų vaistinių preparatų ar medžiagų, kad būtų sumažinta hepatotoksiškumo ir galimo Hemgenix terapinio poveikio sumažėjimo rizika.
 - Didelis turimų neutralizuojančių anti-AAV5 antikūnų kiekis gali sumažinti gydymo Hemgenix veiksmingumą; prieš pradėdant gydymą Hemgenix, reikia įvertinti pacientų turimų neutralizuojančių anti-AAV5 antikūnų titrą.
 - Yra tikimybė, jog į gydymą Hemgenix nebus atsako. Pacientams, kurie nereaguoja į šį vaistinį preparatą, vis tiek kyla ilgalaikė rizika.
 - Ilgalaikio gydymo poveikio negalima prognozuoti.
 - Nebus planuojama pakartotinai skirti vaistinio preparato pacientams, kurie nereaguoja arba prarado atsaką.
 - Pacientai turi būti tiriami dėl IX faktoriaus inhibitorių, siekiant stebėti, ar jiems neatsirado IX faktoriaus inhibitorių.
 - Priminti pacientams apie tai, kaip svarbu įsiregistruoti į registrą, kad būtų galima stebėti ilgalaikį poveikį.
 - Sveikatos priežiūros specialistas pacientui turi pateikti paciento vadovą ir paciento kortelę.

Paciento / slaugytojo vadovo pagrindinė informacija

- Svarbu visapusiškai suprasti gydymo Hemgenix naudą ir riziką, kas žinoma ir dar nežinoma apie ilgalaikį poveikį, susijusį su saugumu ir veiksmingumu.
- Todėl prieš priimant sprendimą pradėti gydymą, gydytojas su pacientu aptars šiuos dalykus:
 - Vartojant Hemgenix kai kuriais atvejais reikės gydytis kortikosteroidais, kad būtų įveiktas kepenų pažeidimas, kurį gali sukelti šis vaistas, ir kad gydytojas užtikrins, jog pacientai galėtų reguliariai atlikti kraujo tyrimus ir būtų galima patikrinti atsaką į Hemgenix bei įvertinti kepenų būklę. Pacientai turi informuoti sveikatos priežiūros specialistą apie esamu metu vartojamus kortikosteroidus ar kitus imunosupresantus. Jei pacientas negali vartoti kortikosteroidų, gydytojas gali rekomenduoti alternatyvius vaistus kepenų problemoms suvaldyti.
 - Stipriai išreikštas turimas imunitetas prieš vektorių gali sumažinti gydymo Hemgenix veiksmingumą; prieš gydymą Hemgenix pacientams turi būti įvertintas turimų neutralizuojančių anti-AAV5 antikūnų titras.

- Ne visiems pacientams gydymas Hemgenix gali būti naudingas. Pacientams, nereaguojantiems į gydymą, vis tiek kyla ilgalaikė rizika.
- Išsami informacija apie tai, kaip galima atpažinti ir sumažinti svarbią potencialią horizontalaus ir gonocitų linijos perdavimo, IX faktoriaus inhibitorių atsiradimo, piktybinių navikų, susijusių su vektoriaus genomo integracija, ir tromboembolijos riziką, reguliariai stebint, kaip rekomenduoja gydytojai, įskaitant tai, kad:
 - Pacientas turi nedelsdamas kreiptis į gydytoją dėl bet kokių tromboembolinio reiškinių simptomų.
 - Vaisingi pacientai vyrai ar jų partnerės turi naudoti barjerinę kontracepciją vienerius metus po Hemgenix pavartojimo.
 - Hemgenix sudėtyje yra viruso vektoriaus komponentas, o tai gali būti susiję su padidėjusia piktybinio naviko rizika. Pacientams, turintiems hepatoceliulinės karcinomos rizikos veiksnių, būtina reguliariai stebėti kepenų būklę mažiausiai 5 metus po gydymo Hemgenix.
 - Pacientai negali aukoti kraujo, spermos arba organų, audinių ir ląstelių transplantacijai.
- Pacientas gaus paciento kortelę, kurią reikia parodyti bet kuriam gydytojui ar slaugytojui, kaskart pacientui lankantis pas medicinos specialistą.
- Svarbu įsiregistruoti į pacientų registrą, kad būtų galima 15 metų stebėti ilgalaikį poveikį.

Paciento kortelės pagrindiniai pranešimai:

- Ši kortelė skirta informuoti sveikatos priežiūros specialistus, kad pacientas vartojo Hemgenix hemofilijai B gydyti.
- Pacientas turi parodyti paciento kortelę gydytojui arba slaugytojui, kaskart pas jį lankydamasis.
- Pacientas turi kreiptis į gydytoją dėl bet kokių simptomų, rodančių tromboembolinį reiškinį.
- Pacientas turi reguliariai atlikti kraujo tyrimus ir apžiūras pagal gydytojo nurodymus.
- Kortelė turi įspėti sveikatos priežiūros specialistus, kad pacientas gali būti gydomas kortikosteroidais, siekiant sumažinti Hemgenix hepatotoksiškumo riziką.
- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Siekiant išsamiau apibūdinti ilgalaikį etranakogeno dezaparvoveko veiksmingumą ir saugumą suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia ir vidutinio sunkumo hemofilija B (įgimtu IX faktoriaus trūkumu), kuriems anksčiau nebuvo IX faktoriaus inhibitorių, registruotojas turi pateikti galutinę tyrimo analizės ataskaitą iš registro pagal sutartą protokolą.	2044 m. gruodžio 31 d.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant patvirtinti etranakogeno dezaparvoveko veiksmingumą ir saugumą suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia ir vidutinio sunkumo hemofilija B (įgimtu IX faktoriaus trūkumu), kuriems anksčiau nebuvo IX faktoriaus inhibitorių, registruotojas turi pateikti galutinius pagrindinio tyrimo CT-AMT-061-01, įskaitant 5 metų stebėjimo, rezultatus.	2024 m. birželio 30 d.
Siekiant patvirtinti etranakogeno dezaparvoveko veiksmingumą ir saugumą suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia ir vidutinio sunkumo	2025 m. spalio 31 d.

Aprašymas	Terminas
hemofilija B (igimtu IX faktoriaus trūkumu), kuriems anksčiau nebuvo IX faktoriaus inhibitorių, registruotojas turi pateikti galutinius pagrindinio tyrimo CT-AMT-061-01, atlikto su 54 tiriamaisiais, rezultatus (5 metų duomenis).	
Siekiant patvirtinti etranakogeno dezaparvoveko veiksmingumą ir saugumą suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia ir vidutinio sunkumo hemofilija B (igimtu IX faktoriaus trūkumu), kuriems anksčiau nebuvo IX faktoriaus inhibitorių, nepriklausomai nuo pradinio anti-AAV5 neutralizuojančių antikūnų titro, po to, kai į tyrimą CSL222_4001 bus įtraukti pirmieji 50 tiriamųjų, registruotojas turi pateikti 1 metų stebėjimo tarpinės analizės ataskaitą.	2026 m. gruodžio 31 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Hemgenix 1×10^{13} genomo kopijų/ml koncentratas infuziniam tirpalui
etranakogenas dezaparvovekas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename ml etranakogeno dezaparvoveko yra 1×10^{13} genomo kopijų.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, polisorbatas 20, kalio chloridas, kalio-divandenilio fosfatas, natrio chloridas, natrio-vandenilio fosfatas, vandenilio chlorido rūgštis (pH sureguliuoti), injekcinis vanduo. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

10 ml flakonas x (flakonų, skirtų paciento dozei, skaičius)

Konkrečiam pacientui skirta pakuotė, kurioje yra pakankamai flakonų kiekvieno paciento dozei

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Tik vienkartiniam vartojimui
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną praskiedus

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų.

Išmeskite laikydamiesi vietinių gairių dėl farmacijos atliekų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

CSL Behring GmbH

D-35041 Marburg

Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1715/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Hemgenix 1×10^{13} genomo kopijų/ml sterilus koncentratas
etranakogenas dezaparvovekas
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Hemgenix 1 x 10¹³ genomo kopijų/ml koncentratas infuziniam tirpalui etranakogenas dezaparvovekas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Jūsų gydytojas Jums duos paciento kortelę. Atidžiai ją perskaitykite ir laikykitės joje pateikiamų nurodymų.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Hemgenix ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Hemgenix
3. Kaip vartoti Hemgenix
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Hemgenix
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Hemgenix ir kam jis vartojamas

Kas yra Hemgenix ir kam jis vartojamas

Hemgenix yra genų terapijos preparatas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos etranakogeno dezaparvoveko. Genų terapijos preparatas veikia, įnešdamas geną į organizmą, kad būtų ištaisytas genetinis defektas.

Hemgenix vartojamas sunkios ir vidutinio sunkumo hemofilijos B (įgimto IX faktoriaus trūkumo) gydymui suaugusiems, kurie neturi esamų ar buvusių inhibitorių (neutralizuojančių antikūnų) prieš IX faktoriaus baltymą.

Žmonės, sergantys hemofilija B, gimsta su pakitusia geno forma, reikalinga IX faktoriui, kuris yra būtinas kraujui krešėti ir sustabdyti bet kokį kraujavimą. Žmonės, sergantys hemofilija B, turi nepakankamą IX faktoriaus lygį ir yra linkę į vidinio ar išorinio kraujavimo epizodus.

Kaip veikia Hemgenix

Hemgenix veikliosios medžiagos pagrindas yra virusas, kuris nesukelia ligos žmonėms. Šis virusas modifikuotas taip, kad negali plisti organizme, bet gali pernešti IX faktoriaus geno kopiją į kepenų ląsteles. Tai leidžia kepenims gaminti IX faktoriaus baltymą ir padidinti veikiančio IX faktoriaus kiekį kraujyje. Tai padeda kraujui normaliau krešėti ir užkerta kelią kraujavimui arba sumažina kraujavimo epizodų skaičių.

2. Kas žinotina prieš vartojant Hemgenix

Hemgenix vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija etranakogenui dezaparvovekui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jei sergate aktyvia ūmine (trumpalaikė) arba lėtine (ilgalaikė) infekcija, kurios nepavyksta kontroliuoti vaistais.
- Jei Jūsų kepenys tinkamai neveikia dėl išplitusios kepenų fibrozės (audinių randėjimo ir sustorėjimo) arba cirozės (randėjimo dėl ilgalaikio kepenų pažeidimo).

Jei bet kuri iš pirmiau išvardytų sąlygų Jums tinka arba jei dėl to nesate tikri, prieš vartodami Hemgenix pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš gydant Hemgenix

Gydytojas atliks kelis tyrimus **prieš** Jums skiriant gydymą Hemgenix.

Antikūnų kraujo tyrimai

Jūsų gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad patikrintų tam tikrus antikūnus (baltymus) prieš gydymą Hemgenix, įskaitant:

- Kraujo tyrimus, kuriais tikrinama, ar kraujyje nėra antikūnų, nukreiptų prieš žmogaus IX faktoriaus baltymą (IX faktoriaus inhibitorių).
Jei šių antikūnų tyrimo rezultatas bus teigiamas, per maždaug 2 savaites bus atliktas kitas tyrimas. Jei tiek pradinio, tiek pakartotinio tyrimo rezultatai yra teigiami, Hemgenix vartojimas nebus pradėtas.
- Gali būti atliekami ir kraujo tyrimai, skirti patikrinti antikūnų, nukreiptų prieš viruso tipą, naudojamą Hemgenix gaminti, kiekį kraujyje.

Kepenų sveikata

Norėdamas nuspręsti, ar šis vaistas Jums tinka, gydytojas patikrins Jūsų kepenų sveikatos būklę prieš pradėdamas gydymą Hemgenix ir atliks:

- Kraujo tyrimus, kad patikrintų kepenų fermentų aktyvumą
- Kepenų ultragarsinį tyrimą
- Elastografijos tyrimą, kad patikrintų, ar nėra randų arba kepenų sustorėjimo.

Hemgenix infuzijos metu arba netrukus po jos

Gydytojas stebės Jus Hemgenix infuzijos **metu arba netrukus po jos**.

Su infuzija susijusios reakcijos

Su infuzija susijęs šalutinis poveikis gali pasireikšti Hemgenix infuzijos (lašinimo) metu arba netrukus po jos. Jūsų gydytojas stebės Jus Hemgenix infuzijos metu ir mažiausiai 3 valandas po to, kai Jums bus skiriama Hemgenix.

- Tokio šalutinio poveikio simptomai išvardyti 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“. **Nedelsdami** pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jei infuzijos metu arba netrukus po jos patiriate šiuos ar kitus simptomus.
- Priklausomai nuo simptomų, infuzija gali būti sulėtinta arba nutraukta. Jei infuzija nutraukiama, ją galima vėl pradėti lėtesniu greičiu, kai infuzijos reakcija praeina. Jūsų gydytojas taip pat gali

apsvarstyti, ar Jums reikia skirti kortikosteroidų (pvz., prednizolono arba prednizono), kad būtų lengviau valdyti reakciją į infuziją.

Po gydymo Hemgenix

Po gydymo Hemgenix, gydytojas ir toliau tikrins Jūsų sveikatą. **Svarbu**, kad su gydytoju **aptartumėte šių kraujo tyrimų tvarkaraštį**, kad juos būtų galima atlikti pagal poreikį.

Kepenų fermentai

Hemgenix sukels imuninės sistemos atsaką, dėl kurio Jūsų kraujyje gali padidėti tam tikrų kepenų fermentų, vadinamų transaminazėmis, aktyvumas (transaminitas). Gydytojas reguliariai stebės Jūsų kepenų fermentų aktyvumą, kad užtikrintų, jog vaistas veikia taip, kaip turėtų.

- Bent per pirmuosius 3 mėnesius, po to, kai Jums bus paskirta Hemgenix, Jums bus atlikti kraujo tyrimai kartą per savaitę, kad būtų galima stebėti kepenų fermentų kieki.
 - Jei kepenų fermentų aktyvumas padidėja, Jums gali būti dažniau atliekami kraujo tyrimai kepenų fermentų aktyvumui tikrinti, kol jis vėl taps normalus. Jums taip pat gali prireikti vartoti kitą vaistą (kortikosteroidus), kad galėtumėte valdyti šį šalutinį poveikį.
 - Jei reikia, Jūsų gydytojas, pasikonsultavęs su gydytoju, turinčiu patirties kepenų ligų srityje, gali atlikti papildomus tyrimus, kad atmestų kitas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo priežastis.
- Gydytojas kas tris mėnesius nuo 4 mėnesio iki vienerių metų po Hemgenix vartojimo pakartos kepenų fermentų tyrimus, kad toliau tikrintų Jūsų kepenų būklę. Antraisiais metais po Hemgenix skyrimo gydytojas kas pusmetį tikrins kepenų fermentus. Po antrųjų metų gydytojas kasmet tikrins kepenų fermentus mažiausiai 5 metus po Hemgenix vartojimo.

IX faktoriaus lygiai

Jūsų gydytojas reguliariai tikrins IX faktoriaus lygį, kad įsitikintų, ar gydymas Hemgenix buvo sėkmingas.

- Bent jau per pirmuosius 3 mėnesius po Hemgenix vartojimo, Jums kartą per savaitę bus atliekami kraujo tyrimai, kad būtų patikrintas IX faktoriaus lygis.
- Jūsų gydytojas kartos šiuos tyrimus kas tris mėnesius nuo 4 mėnesio iki 1 metų po Hemgenix vartojimo, kad toliau tikrintų IX faktoriaus lygį. Antraisiais metais po Hemgenix vartojimo Jūsų gydytojas kas pusę metų tikrins IX faktoriaus lygį. Po to Jūsų gydytojas jį tikrins kasmet mažiausiai 5 metus po Hemgenix vartojimo.
- Jeigu Jums padidės kepenų fermentų aktyvumas arba Jums reikės vartoti kitą vaistą (pvz., kortikosteroidus), Jums bus atliekami dažnesni kraujo tyrimai IX faktoriaus lygiui patikrinti, kol kepenų fermentų aktyvumas normalizuosis arba kol nustosite vartoti papildomą vaistą.

Kitų hemofilijos gydymo būdų naudojimas

Pradėję vartoti Hemgenix, pasitarkite su gydytoju, ar ir kada turėtumėte nutraukti kitą hemofilijos gydymą, ir sudarykite gydymo planą, ką daryti operacijos, traumos, kraujavimo ar bet kokių procedūrų, kurios gali padidinti kraujavimo riziką, atveju. Labai svarbu tęsti stebėjimo ir gydytojo vizitus, kad būtų nustatyta, ar Jums reikia imtis kitų gydymo būdų hemofilijai gydyti.

Nenormalus kraujo krešėjimas (tromboemboliniai reiškiniai)

Po gydymo Hemgenix gali padidėti IX faktoriaus baltymų kiekis. Kai kuriems pacientams jis kurį laiką gali padidėti iki didesnio nei įprasta lygio.

- Dėl neįprastai padidėjusio IX faktoriaus lygio Jūsų kraujas gali nenormaliai krešėti, todėl padidėja kraujo krešulių susidarymo rizika, pavyzdžiui, plaučiuose (plaučių tromboembolija) arba kojų

kraujagyslėse (venų arba arterijų trombozė). Ši teorinė rizika yra maža dėl įgimto krešėjimo kaskados trūkumo, palyginti su sveikais asmenimis.

- Jums gali grėsti nenormalus kraujo krešėjimas, jei turite ankstesnių širdies ir kraujagyslių problemų (pvz., sirgote širdies liga (širdies ir kraujagyslių liga), turite storas ir standžias arterijas (aterosklerozė), aukštą kraujospūdį (hipertenzija), sergate cukriniu diabetu arba esate vyresnis nei 50 metų).
- Jūsų gydytojas reguliariai stebės Jūsų kraują dėl galimų IX faktoriaus lygio nukrypimų, ypač jei po Hemgenix vartojimo ir toliau vartosite įprastą IX faktoriaus profilaktiką (pakaitinę IX faktoriaus terapiją) (taip pat žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Hemgenix“).
- Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebėjote nenormalaus krešėjimo požymių, tokių kaip staigus krūtinės skausmas, dusulys, staiga atsiradęs raumenų silpnumas, pojūčių ir (arba) pusiausvyros praradimas, sumažėjęs budrumas, sunkumas kalbėti arba vienos ar abiejų kojų patinimas.

Kraujo donorystės ir donorystės transplantacijai vengimas

Hemgenix veiklioji medžiaga gali laikinai išsiskirti su Jūsų krauju, sperma, motinos pienu ar organizmo atliekomis – šis procesas vadinamas išsiskyrimu (taip pat žr. 2 skyrių „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“).

Siekiant užtikrinti, kad hemofilija B nesergantys žmonės nebūtų veikiami Hemgenix DNR per Jūsų organizme ir (arba) spermoje vykstantį išsiskyrimo procesą, po gydymo Hemgenix negalėsite būti kraujo, spermos, organų, audinių ir ląstelių, skirtų transplantacijai, donorais.

Susilpnėjusį imunitetą turintys pacientai arba pacientai, sergantys ŽIV ar kita infekcija

Jei turite imuninės sistemos sutrikimų (yra susilpnėjęs imunitetas), Jums taikomas ar bus taikomas imuninę sistemą slopinantis gydymas arba esate užsikrėtęs ŽIV ar kita nauja ar neseniai persirgta infekcija, gydytojas nuspręs, kur galėsite gauti Hemgenix.

IX faktoriaus baltymus neutralizuojantys antikūnai (IX faktoriaus inhibitoriai)

IX faktoriaus baltymus neutralizuojantys antikūnai gali sustabdyti tinkamą Hemgenix veikimą. Jūsų gydytojas gali patikrinti, ar Jūsų kraujyje nėra šių antikūnų, jei Jūsų kraujavimas nebus kontroliuojamas, arba atsinaujins po to, kai Jums buvo suleista Hemgenix (taip pat žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Hemgenix“).

Genų terapijos taikymas ateityje

Gavus Hemgenix, Jūsų imuninė sistema pagamins antikūnus prieš AAV vektoriaus apvalkalą. Dar nežinoma, ar galima kartoti gydymą Hemgenix ir kokiomis sąlygomis. Taip pat dar nežinoma, ar ir kokiomis sąlygomis galima vėliau taikyti kitą genų terapiją.

Piktybinių navikų, galimai susijusių su Hemgenix, rizika

- Hemgenix bus įterptas į kepenų ląsteles ir gali būti įterptas į kepenų ląstelių DNR arba kitų kūno ląstelių DNR. Dėl to Hemgenix gali padidinti vėžio, pavyzdžiui, kepenų vėžio (hepatoceliulinės karcinomos), riziką. Nors klinikiniuose tyrimuose kol kas nėra jokių to įrodymų, dėl vaisto pobūdžio tai išlieka įmanoma. Todėl turėtumėte tai aptarti su savo gydytoju.
- Jei esate pacientas, kuriam jau yra hepatoceliulinės karcinomos rizikos veiksnių (pvz., sergate kepenų fibroze [kepenų randėjimu ir sustorėjimu], hepatitu B, hepatitu C, kepenų suriebėjimu [nealkoholine suriebėjusių kepenų liga (NAFLD)] arba per daug vartojate alkoholio), gydytojas reguliariai (pvz., kasmet) stebės Jūsų ilgalaikę kepenų būklę mažiausiai 5 metus po Hemgenix vartojimo ir atliks šiuos tyrimus:

- Kasmetinį kepenų ultragarsinį tyrimą
 - Kasmetinį kraujo tyrimą, siekiant patikrinti, ar nepadidėjo vadinamojo alfa-fetoproteino kiekis.
- Po gydymo Hemgenix bus tikimasi, kad dalyvausite tolesnio stebėjimo tyrime, kuris padės iširti ilgalaikį gydymo saugumą 15 metų, jo veiksmingumą ir bet kokią šalutinį poveikį, kuris gali būti susijęs su gydymu. Vėžio atveju gydytojas gali paimti Jūsų vėžio mėginį (biopsija), kad patikrintų, ar Hemgenix įsiterpė į ląstelės DNR.

Vaikams ir paaugliams

Hemgenix nebuvo tirtas su jaunesniais nei 18 metų vaikais ar paaugliais.

Kiti vaistai ir Hemgenix

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Jei vartojate vaistus, kurie, kaip žinoma, kenkia kepenims (hepatotoksiniai vaistai), gydytojas gali nuspręsti, kad gali tekti nutraukti šių vaistų vartojimą, kad galėtumėte vartoti Hemgenix.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Duomenų apie Hemgenix vartojimą moterims, sergančioms hemofilija B, nėra.

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju prieš skiriant Hemgenix.

- Hemgenix gydymas nerekomenduojamas moterims, kurios gali pastoti. Kol kas nežinoma, ar Hemgenix gali būti saugiai vartojamas šioms pacientėms, nes poveikis nėštumui ir negimusiam vaikui nėra žinomas.
- Hemgenix negalima vartoti nėštumo metu. Nėra žinoma, ar šis vaistas gali pakenkti Jūsų dar negimusiam kūdikiui, jei bus vartojamas nėštumo metu.
- Hemgenix negalima vartoti žindymo laikotarpiu. Nežinoma, ar šis vaistas išsiskiria į gydytų moterų pieną. Negalima atmesti rizikos naujagimiams / kūdikiams.

Kontracepcijos naudojimas ir partnerės nėštumo vengimas tam tikrą laiką

Po to, kai vyras buvo gydomas Hemgenix, pacientas ir bet kuri jo partnerė turi vengti nėštumo 12 mėnesių. Turėtumėte naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę (pvz., barjerinę kontracepcijos priemonę, pvz., prezervatyvą ar diafragmą). Taip siekiama išvengti teorinio pavojaus, kad IX faktoriaus genas, atsiradęs dėl tėvo gydymo Hemgenix, gali būti perduotas vaikui ir sukelti nežinomų pasekmių. Dėl tos pačios priežasties pacientai vyrai negali būti spermos donorais. Pasitarkite su gydytoju, kokios kontracepcijos priemonės yra tinkamos.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Hemgenix gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Netrukus po Hemgenix infuzijos pasireiškė laikinas svaigulys, nuovargis ir galvos skausmas. Jei esate paveiktas, turėtumėte būti atsargus, kol būsite tikras, kad Hemgenix nepakenks Jūsų gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus. Pasikalbėkite su savo gydytoju apie tai.

Hemgenix sudėtyje yra natrio ir kalio

- Šio vaisto kiekviename flakone yra 35,2 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 1,8 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

- Šio vaisto viename flakone yra mažiau kaip 1 mmol (39 mg) kalio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Hemgenix

Hemgenix Jums bus skiriamas ligoninėje, vadovaujant gydytojui, turinčiam patirties ir apmokytam gydyti hemofiliją B.

Hemgenix Jums bus suleistas **tik vieną kartą**, atliekant vienkartinę lėtą infuziją (lašinant) į veną. Paprastai infuzija trunka nuo 1 iki 2 valandų.

Jūsų gydytojas nustatys Jums tinkamą dozę, atsižvelgiant į Jūsų kūno svorį.

Gydymo egzogeniniu IX faktoriumi nutraukimas

- Gali praeiti kelios savaitės, kol po Hemgenix infuzijos pagerės kraujavimo kontrolė, todėl pirmosiomis savaitėmis po Hemgenix infuzijos Jums gali tekti tęsti pakaitinį gydymą egzogeniniu IX faktoriumi.
- Gydytojas reguliariai stebės Jūsų kraują dėl IX faktoriaus aktyvumo lygio, t. y. kas savaitę bent pirmuosius 3 mėnesius, o vėliau – reguliariais intervalais, ir nuspręs, ar Jums reikia skirti, sumažinti arba nutraukti gydymą egzogeniniu IX faktoriumi (žr. 2 skyrių).

Jei turite klausimų apie Hemgenix vartojimą, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Klinikinių Hemgenix tyrimų metu pastebėtas toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 pacientų)

- Galvos skausmas
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje (alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas)
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje (asparagininaminotransferazės aktyvumo padidėjimas)
- Į gripą panaši liga
- Padidėjęs C reaktyvaus baltymo, uždegimo žymens, kiekis
- Su infuzija susijusi reakcija (alerginės reakcijos [padidėjęs jautrumas], reakcija infuzijos vietoje, svaigulys, akių niežėjimas [niežulys], odos paraudimas, viršutinės pilvo dalies skausmas, niežtintis išbėrimas [dilgėlinė], diskomfortas krūtinėje ir karščiavimas)

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 pacientų)

- Svaigulys
- Pykinimas
- Pavargimas (nuovargis)
- Bendra bloga savijauta (negalavimas)
- Padidėjęs bilirubino, geltonos spalvos raudonųjų kraujo kūnelių skilimo medžiagos, kiekis kraujyje
- Padidėjęs kreatino fosfokinazės, fermento (baltymo), kurio daugiausia randama širdyje, smegenyse ir skeleto raumenyse, kiekis kraujyje.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite savo gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta

nacionaline pranešimų sistema . Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Hemgenix

Toliau pateikta informacija skirta tik gydytojams.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Negalima užšaldyti.

Flakonus laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Prieš vartojant praskiesti.

Praskiedus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, Hemgenix galima laikyti 15–25 °C temperatūroje infuziniame maišelyje, apsaugotame nuo šviesos iki 24 valandų po dozės paruošimo.

Pastebėjus dalelių, drumstumą arba spalvos pokyčių, šio vaisto vartoti negalima.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Hemgenix sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra etranakogenas dezaparvovekas. Kiekviename etranakogeno dezaparvoveko ml yra 1×10^{13} genų kopijų (gk)/ml.
- Kitos sudedamosios dalys (pagalbinės medžiagos) yra sacharozė, polisorbatas 20, kalio chloridas, kalio-divandenilio fosfatas, natrio chloridas, natrio-vandenilio fosfatas, vandenilio chlorido rūgštis (pH sureguliuoti), injekcinis vanduo (taip pat žr. 2 skyrių „Hemgenix sudėtyje yra natrio ir kalio“).

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų.

Hemgenix išvaizda ir kiekis pakuotėje

Hemgenix yra koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Hemgenix yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

Hemgenix tiekiamas flakone, kuriame yra 10 ml etranakogeno dezaparvoveko.

Bendras flakonų skaičius pakuotėje atitinka dozavimo reikalavimą konkrečiam pacientui, atsižvelgiant į jo kūno svorį, ir pateikiamas ant pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg

Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Česká republika

CSL Behrings.r.o.
Tel: +420 702 137 233

Danmark

CSL Behring ApS
Tlf: +45 4520 1420

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Ελλάδα

CSL Behring ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España

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

France

CSL Behring SA
Tél: +33 1 53 58 54 00

Hrvatska

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

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring BV
Tel: +31 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Polska

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

CSL Behrings.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

Κύπρος
CSL Behring ΜΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

United Kingdom (Northern Ireland)
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Latvija
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Lietuva
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė.
Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą.
Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Svarbu. Prieš naudodami susipažinkite su preparato charakteristikų santrauka.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis prieš naudojant ar vartojant vaistinį preparatą

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra genetiškai modifikuotų organizmų (GMO).

Ruošiant ir skiriant etranakogeną dezaparvoveką, reikia dėvėti asmenines apsaugos priemones, įskaitant pirštines, apsauginius akinius, apsauginius drabužius ir kaukes.

Etranakogeno dezaparvoveko paruošimas prieš vartojimą

1. Ruošdami ir skirdami etranakogeną dezaparvoveką, naudokite aseptinius metodus.
2. Etranakogeno dezaparvoveko flakoną (-us) naudokite tik vieną kartą (vienkartinis (-iai) flakonas (-ai)).
3. Patikrinkite reikiamą etranakogeno dezaparvoveko dozę, atsižvelgdami į paciento kūno svorį. Bendras flakonų skaičius kiekvienoje galutinėje pakuotėje atitinka dozavimo reikalavimą kiekvienam konkrečiam pacientui, atsižvelgiant į kūno svorį.
4. Etranakogeną dezaparvoveką prieš suleidžiant reikia praskiesti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.
 - Iš 500 ml infuzinio (-ių) maišelio (-ių) su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu ištraukite apskaičiuotos Hemgenix dozės kiekį (ml). Ištraukiamas kiekis skirsis priklausomai nuo paciento kūno svorio.
 - o Pacientams, kurių kūno svoris < 120 kg, iš vieno 500 ml infuzinio maišelio ištraukite natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekį, atitinkantį visą Hemgenix dozę (ml).

- Pacientams, kurių kūno svoris ≥ 120 kg, iš dviejų 500 ml infuzinių maišelių ištraukite natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekį, atitinkantį visą Hemgenix dozę (ml), ištraukdami po pusę kiekio iš kiekvieno iš dviejų 500 ml infuzinių maišelių.
 - Po to į infuzinį (-ius) maišelį (-ius) įpilkite reikiamą Hemgenix dozę, kad bendras kiekvieno infuzinio maišelio tūris būtų 500 ml.
5. Hemgenix dozę suleiskite tiesiai į natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą. Skiedimo metu neleiskite Hemgenix dozės į orą infuziniame maišelyje.
 6. Atsargiai apverskite infuzinį (-ius) maišelį (-ius) bent 3 kartus, kad sumaišytumėte tirpalą ir užtikrintumėte tolygų praskiesto vaistinio preparato pasiskirstymą.
 7. Norėdami išvengti putojimo:
 - Nekratykite etranakogeno dezaparvoveko flakono (-ų) ir paruošto infuzinio (-ių) maišelio (-ių).
 - Ruošiant etranakogeną dezaparvoveką, nenaudokite filtravimo adatų.
 8. Siekiant sumažinti išsiliejimo ir (arba) aerozolio susidarymo riziką, infuzinį (-ius) maišelį (-ius) reikia prijungti prie infuzinio vamzdelio, užpildyto steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.
 9. Injekcinį vamzdelį, užpildytą steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, prieš suleidimą reikia prijungti prie pagrindinės intraveninės infuzijos linijos, taip pat pripildytos steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.
 10. Naudokite tik natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą, nes etranakogeno dezaparvoveko stabilumas su kitais tirpalais ir skiedikliais nenustatytas.
 11. Negalima infuzuoti praskiesto etranakogeno dezaparvoveko tirpalo toje pačioje intraveninėje linijoje su kitais vaistiniais preparatais.
 12. Nenaudokite centrinės linijos ar prievado.

Suleidimas

13. Prieš vartojimą atskiestą etranakogeną dezaparvoveką reikia apžiūrėti. Atskiestas etranakogenas dezaparvovekas turi būti skaidrus, bespalvis tirpalas. Jei infuziniame maišelyje matomos dalelės, drumstumas ar spalvos pasikeitimas, etranakogeno dezaparvoveko vartoti negalima.
14. Atskiestą vaistinį preparatą suleiskite kuo greičiau. Atskiesto vaistinio preparato laikymo trukmė negali viršyti PCS 6.3 skyriuje nurodyto laikymo laiko.
15. Naudokite integruotą (linijinį) 0,2 μ m filtrą, pagamintą iš polietersulfono (PES).
16. Atskiestas etranakogeno dezaparvoveko tirpalas turi būti leidžiamas į periferinę veną atskira intraveninės infuzijos linija per periferinės venos kateterį.
17. Etranakogeno dezaparvoveko tirpalą reikia infuzuoti atidžiai, atsižvelgiant į PCS 4.2 skyriuje nurodytą (-us) infuzijos greitį (-čius). Infuzija turi būti baigta per ≤ 24 valandas po dozės paruošimo (žr. PCS 4.2 skyrių).
18. Suleidus visą infuzinio (-ių) maišelio (-ių) turinį, infuzijos liniją tokiu pat infuzijos greičiu reikia praplauti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, kad būtų užtikrintas viso etranakogeno dezaparvoveko suleidimas.

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio poveikio atveju

Atsitiktinio poveikio atveju būtina laikytis vietinių rekomendacijų dėl farmacinių atliekų.

- Atsitiktinai patekus į akis, nedelsdami plaukite akis vandeniu mažiausiai 15 minučių. Nenaudokite alkoholio tirpalo.
- Atsitiktinai įsidūrus adata, skatinkite žaizdos kraujavimą ir gerai nuplaukite injekcijos vietą vandeniu su muilu.
- Atsitiktinai patekus ant odos, paveiktą vietą reikia kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu mažiausiai 15 minučių. Nenaudokite alkoholio tirpalo.
- Atsitiktinai įkvėpus, įperkelkite žmogų į gryną orą.
- Atsitiktinai patekus į burną, gausiai praskalaukite burną vandeniu.
- Kiekvienu atveju vėliau kreipkitės į gydytoją.

Darbo paviršius ir medžiagas, kurie galimai kontaktavo su etranakogenu dezaparvoveku, po naudojimo turi būti nukenksminami tinkama viricidinio poveikio dezinfekcine priemone (pvz., chloro išsiskiriančia dezinfekcine priemone, tokia kaip hipochloritas, kuriame yra 0,1 % laisvo chloro (1 000 ppm).

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nepanaudotas vaistinis preparatas ir vienkartinės medžiagos, kurios galėjo liestis su Hemgenix (kietos ir skystos atliekos), turi būti tvarkomos laikantis vietinių gairių dėl farmacijos atliekų. Tačiau neigiamo poveikio žmonių sveikatai rizika dėl atsitiktinio Hemgenix poveikio ir rizikos aplinkai laikoma nereikšminga.

Slaugytojus reikėtų informuoti, kaip tinkamai tvarkyti atliekas, susidariusias iš užterštų pagalbinių medicinos priemonių, naudojant Hemgenix.

Darbo paviršius ir medžiagos, kurie galimai kontaktavo su etranakogenu dezaparvoveku, po naudojimo turi būti nukenksminami tinkama viricidinio poveikio dezinfekcine priemone (pvz., chloro išsiskiriančia dezinfekcine priemone, tokia kaip hipochloritas, kuriame yra 0,1 % laisvo chloro (1 000 ppm) ir, jei įmanoma, autoklavuoti.

IV PRIEDAS
EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL REGISTRACIJOS
IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS

Europos vaistų agentūros išvados dėl

- **Registracijos išimtinėmis sąlygomis**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti registraciją išimtinėmis sąlygomis.