

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hemgenix 1×10^{13} genoomkopieën/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Etranacogen dezaparvovec is een geneesmiddel voor gentherapie dat de humane stollingsfactor IX tot uitdrukking brengt. Het is een niet-replicerende, recombinante adeno-geassocieerde virale vector van serotype 5 (AAV5) die een codon-geoptimaliseerde cDNA bevat voor de genvariant R338L (FIX-Padua) van de humane stollingsfactor IX onder controle van een leverspecifieke promotor (LP1). Etranacogen dezaparvovec wordt geproduceerd in insectencellen door recombinant-DNA-technologie.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke ml van etranacogen dezaparvovec bevat 1×10^{13} genoomkopieën (gk).

Elke flacon bevat een extraheerbaar volume van 10 ml concentraat voor oplossing voor infusie, dat in het totaal 1×10^{14} genoomkopieën bevat.

Het totale aantal flacons in elke verpakking komt overeen met de vereiste dosering voor elke patiënt afzonderlijk, afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt (zie rubriek 4.2 en 6.5).

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 35,2 mg natrium per flacon (3,52 mg/ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat)

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hemgenix is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige en matig ernstige hemofilie B (congenitale factor IX-deficiëntie) bij volwassen patiënten zonder voorgeschiedenis van factor IX-remmers.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie en/of bloedingsstoornissen. Dit geneesmiddel moet toegediend worden in een omgeving waar onmiddellijk personeel en apparatuur beschikbaar zijn om infusie gerelateerde reacties te behandelen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Hemgenix mag alleen toegediend worden aan patiënten bij wie de afwezigheid van factor IX-remmers werd aangetoond. Als de test op humane factor IX-remmers positief is, moet binnen ongeveer 2 weken een nieuwe test uitgevoerd worden. Als zowel de eerste test als de controletest positief zijn, mag de patiënt geen Hemgenix krijgen.

Bovendien dient voor toediening van Hemgenix een test van de leverfunctie voor het bepalen van de beginwaarden uitgevoerd te worden en een beoordeling van reeds bestaande aanwezigheid van neutraliserende antilichamen tegen AAV5; zie rubriek 4.4.

Dosering

De aanbevolen dosering van Hemgenix is een enkele dosis van 2×10^{13} gk/kg lichaamsgewicht, wat overeenkomt met 2 ml/kg lichaamsgewicht, toegediend als een intraveneus infuus na verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (zie rubriek 4.2 hieronder en rubriek 6.6).

Hemgenix mag slechts eenmaal toegediend worden.

Stopzetting van de profylaxe met exogene humane factor IX

De behandeling met etranacogen dezaparvovec kan enkele weken na toediening beginnen te werken (zie rubriek 5.1). Daardoor kan hemostatische ondersteuning met exogene humane factor IX de eerste weken na het infuus met etranacogen dezaparvovec nodig zijn, zodat de eerste dagen na de behandeling voldoende factor IX beschikbaar is. Het wordt aanbevolen om de factor IX-activiteit na de behandeling te monitoren (bv. wekelijks gedurende 3 maanden) om na te gaan hoe de patiënt reageert op etranacogen dezaparvovec.

Als de factor IX-activiteit in de bloedmonsters van de patiënt wordt gemeten met behulp van een enkelfasige stollingstest op basis van de geactiveerde partiële tromboplastinetijd in vitro (aPTT), kunnen de resultaten voor de factor IX-activiteit worden beïnvloed door het type van aPTT-reagens en de referentiestandaard die in de test wordt gebruikt. Het is vooral belangrijk om daar rekening mee te houden bij een wisseling van laboratorium en/of gebruikte reagentia in de test (zie rubriek 4.4). Het wordt daarom aanbevolen om altijd dezelfde test en dezelfde reagentia te gebruiken om factor IX-activiteit te monitoren.

Als de factor IX-activiteit niet toeneemt, afneemt of als de bloedingen niet onder controle zijn of opnieuw optreden, verdient het aanbeveling om na de behandeling samen met de factor IX-activiteit ook de aanwezigheid van factor IX-remmers te testen.

Speciale populaties

Ouderen

Een verandering van de dosering wordt niet aanbevolen bij oudere patiënten. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.1).

Nierinsufficiëntie

Een verandering van de dosering wordt niet aanbevolen bij patiënten met om het even welke mate van nierinsufficiëntie.

De veiligheid en werkzaamheid van etranacogen dezaparvovec zijn niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Een verandering van de dosering wordt niet aanbevolen bij patiënten met leveraandoeningen (zie rubriek 4.3 en 5.2).

De veiligheid en werkzaamheid van etranacogen dezaparvovec zijn niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Etranacogen dezaparvovec is gecontra-indiceerd bij patiënten met acute of ongecontroleerde chronische leverinfecties, of bij patiënten met bekende gevorderde leverfibrose

of -cirrose (zie rubriek 4.3). Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met andere significante leveraandoeningen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Patiënten met HIV

Een verandering van de dosering wordt niet aanbevolen bij HIV-patiënten. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met een HIV-infectie die onder controle is.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van etranacogen dezaparovec bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Hemgenix wordt toegediend als een enkele intraveneuze infusie na verdunning van de vereiste dosis met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie. Etranacogen dezaparovec mag niet als intraveneuze push of bolus toegediend worden.

Voor instructies over verdunning van het product voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Snelheid van het infuus

Het verdunde product moet toegediend worden met een constante infusiesnelheid van 500 ml/uur (8 ml/min).

- Als er tijdens de toediening een reactie op het infuus optreedt, moet de snelheid van het infuus vertraagd worden of moet het infuus stopgezet worden om de verdraagbaarheid voor de patiënt te verzekeren. Als de infusie stopgezet wordt, mag die met een tragere snelheid hervat worden als de reactie op het infuus verdwenen is (zie rubriek 4.4).
- Als de infusiesnelheid moet worden verlaagd of het infuus moet worden stopgezet en opnieuw opgestart, moet de oplossing met etranacogen dezaparovec toegediend worden binnen de houdbaarheidstermijn van het verdunde etranacogen dezaparovec, d.w.z. binnen 24 uur na bereiding van de dosis (zie rubriek 6.3).

Voor gedetailleerde instructies over de bereiding, het gebruik, de te nemen maatregelen in geval van accidentele blootstelling en de verwijdering van Hemgenix, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve infecties, zowel acute als chronische die niet onder controle zijn.
- Bekende gevorderde leverfibrose of -cirrose (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Start van de behandeling met Hemgenix

Patiënten met bestaande antistoffen tegen het vectorcapside van AAV5

Voorafgaand aan de behandeling met Hemgenix moeten patiënten worden beoordeeld op de titer van bestaande neutraliserende antilichamen tegen AAV5.

Bestaande neutraliserende antilichamen tegen AAV5 in een titer van meer dan 1:678 kunnen de transgene expressie belemmeren bij de gewenste therapeutische concentraties en dus de werkzaamheid van de behandeling met Hemgenix verminderen.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met neutraliserende antilichamen tegen AAV5 in een titer van meer dan 1:678. Bij 1 patiënt met bestaande neutraliserende antilichamen tegen AAV5 in een titer van 1:3212 in de klinische studie werd geen expressie van factor IX waargenomen en moest de profylaxe met exogene factor IX opnieuw opgestart worden (zie rubriek 5.1).

In de klinische studies met etranacogen dezaparvovec waren de gemiddelde waarden voor de factor IX-activiteit bij de subgroep van patiënten met opspoorbare bestaande neutraliserende antilichamen tegen AAV5 in een titer van maximaal 1:678 van dezelfde grootteorde, maar numeriek lager dan die in de subgroep van patiënten zonder bestaande neutraliserende antilichamen tegen AAV5. In beide patiëntengroepen, zowel met als zonder opspoorbare bestaande neutraliserende antilichamen tegen AAV5, was de hemostatische bescherming na toediening van etranacogen dezaparvovec echter beter dan met de standaard profylaxe voor factor IX (zie rubriek 5.1).

Beginwaarden leverfunctie

Voorafgaand aan de behandeling met Hemgenix moeten de levertransaminasen van de patiënt worden geëvalueerd en moeten een echografie en elastografie van de lever worden uitgevoerd. Dit omvat:

- Tests van de leverenzymen (alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT), alkalische fosfatase (AF) en het totale bilirubinegehalte). Er moeten resultaten van een ALAT-test beschikbaar zijn die maximaal 3 maanden voor de behandeling afgenomen werd en de ALAT-test moet minstens eenmaal herhaald worden voor toediening van Hemgenix om de beginwaarde voor ALAT van de patiënt te bepalen.
- Een echografie en elastografie van de lever die maximaal 6 maanden voor de toediening van Hemgenix uitgevoerd werden (zie rubriek 4.4).

In geval van radiologische leverafwijkingen en/of aanhoudende verhogingen van de leverenzymen verdient het aanbeveling om een hepatoloog te raadplegen om na te gaan of de patiënt in aanmerking komt voor Hemgenix (zie informatie over leverfunctie en factor IX-controle hieronder).

Met het infuus samenhangende reacties – Tijdens of kort na de Hemgenix-infusie

Er kunnen reacties op het infuus optreden, met inbegrip van overgevoeligheidsreacties en anafylaxie (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gedurende de hele infusieperiode en minstens 3 uur na afloop van het infuus strikt gecontroleerd worden op reacties op het infuus.

De infusiesnelheid die in rubriek 4.2 aanbevolen wordt, moet strikt gevolgd worden om de verdraagbaarheid voor de patiënt te garanderen.

Bij vermoeden van een reactie op het infuus moet de infusie vertraagd of stopgezet worden (zie rubriek 4.2). Op basis van het klinisch oordeel kan overwogen worden om bij een reactie op het infuus een behandeling te geven met bijv. een corticosteroïde of een antihistaminicum.

Controle na behandeling met Hemgenix

Hepatotoxiciteit

Intraveneuze toediening van een tegen de lever gerichte AAV-vector kan mogelijk tot een verhoging van de levertransaminasen (transaminitis) leiden. De transaminitis zou optreden als gevolg van immuungemedieerde beschadiging van de getransduceerde hepatocyten en kan de werkzaamheid van de gentherapie verminderen.

In klinische studies met etranacogen dezaparvovec zijn voorbijgaande, asymptomatische en voornamelijk lichte stijgingen van de levertransaminasen waargenomen, meestal tijdens de eerste 3 maanden na toediening van etranacogen dezaparvovec. Die stijgingen van de transaminasen verdwenen spontaan of met corticosteroïdenbehandeling (zie rubriek 4.8).

Om het risico op mogelijke hepatotoxiciteit te beperken, moeten voor de behandeling de levertransaminasen gecontroleerd worden en een echografie en een elastografie van de lever uitgevoerd worden (zie rubriek 4.2). Na toediening van Hemgenix moeten de transaminasen strikt gecontroleerd worden, bv. eenmaal per week gedurende minstens 3 maanden. Als de ALAT stijgt tot boven de bovengrens van de normale waarden of tot het dubbele van de beginwaarde van de patiënt, moet overwogen worden om een kuur met een corticosteroïde in dalende dosis toe te dienen en de activiteit van humane factor IX te evalueren (zie rubriek 4.4 'Controle van de leverfunctie en van factor IX'). Het verdient aanbeveling om bij alle patiënten bij wie de leverenzymen gestegen zijn, de transaminasen regelmatig te controleren tot die weer gedaald zijn tot de beginwaarden.

De veiligheid van etranacogen dezaparvovec is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, waaronder cirrose, ernstige leverfibrose (die wijst op of overeenkomt met stadium 3-ziekte volgens METAVIR [Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis] of een score van ≥ 9 kPa op een elastografie (FibroScan) van de lever), of ongecontroleerde hepatitis B en C (zie rubriek 4.3 en 5.2).

Tests voor factor IX

De resultaten van tests naar de factor IX-activiteit zijn lager als die uitgevoerd worden met een 'chromogenic substrate assay' (CSA) dan met een enkelfasige stollingstest (OSA).

In de klinische studies was de factor IX-activiteit na toediening van het geneesmiddel lager bij meting met CSA, en de verhouding tussen de factor IX-activiteit gemeten met CSA en die gemeten met OSA varieerde tussen 0,408 en 0,547 (zie rubriek 5.1).

Controle van de leverfunctie en van factor IX

In de eerste 3 maanden na toediening van Hemgenix heeft de controle van de leverfunctie en van factor IX als doel om stijgingen van ALAT op te sporen, die gepaard kunnen gaan met een afname van de factor IX-activiteit en erop kunnen wijzen dat een behandeling met een corticosteroïde vereist is (zie rubriek 4.2 en 4.8). Na de eerste drie maanden na toediening heeft de controle van de leverfunctie en van factor IX respectievelijk als doel om routinematig de toestand van de lever en het bloedingsrisico te bepalen.

Voor Hemgenix toegediend wordt, moet de begintoestand van de lever bepaald worden (met tests van de leverfunctie die maximaal 3 maanden oud zijn en een evaluatie van de fibrose met beeldvormingstechnieken zoals een echografie met elastografie of laboratoriumtests die maximaal 6 maanden oud zijn). Er moet overwogen worden om minstens twee ALAT-metingen uit te voeren voor het geneesmiddel toegediend wordt, of een gemiddelde van eerdere ALAT-metingen (bijvoorbeeld binnen 4 maanden) te gebruiken om de beginwaarde van ALAT voor de patiënt te bepalen. Er wordt aanbevolen om de leverfunctie multidisciplinair te beoordelen met raadpleging van een hepatoloog, om de controle zo goed mogelijk af te stemmen op de toestand van de individuele patiënt.

Aanbevolen wordt om (zo mogelijk) hetzelfde laboratorium te gebruiken voor de levertests bij aanvang en voor de latere controle, vooral in de periode dat er beslist wordt over een behandeling met corticosteroïden, om de invloed van de variabiliteit tussen laboratoria zoveel mogelijk te beperken.

Na toediening moeten de ALAT-concentratie en de factor IX-activiteit van de patiënt gecontroleerd worden zoals weergegeven in Tabel 1. Om de ALAT-resultaten beter te kunnen beoordelen, moet de controle van de ALAT gepaard gaan met een controle van de ASAT en het creatinekinase (CK) om alternatieve oorzaken van ALAT-verhogingen te helpen uitsluiten (waaronder mogelijk hepatotxische geneesmiddelen of stoffen, alcoholgebruik of zware inspanningen). Afhankelijk van de verhoging van de ALAT-spiegel van de patiënt kan een behandeling met corticosteroïden geïndiceerd zijn (zie behandelingsschema voor corticosteroïden). Tijdens de afbouw van de corticosteroïde is wekelijkse controle aanbevolen, en zoals klinisch geïndiceerd.

De behandelde arts moet erop toezien dat patiënten na toediening beschikbaar zijn voor frequente controle van de leverfunctietests en de factor IX-activiteit.

Tabel 1: controle van de leverfunctie en van factor IX-activiteit

	Metingen	Tijdschema	Frequentie van de controle^a
Voor de toediening	Leverfunctietests	Binnen 3 maanden voor de infusie	Beginwaardemeting
	Recente evaluatie van de fibrose	Binnen 6 maanden voor de infusie	
Na de toediening	ALAT ^b en factor IX-activiteit	Eerste 3 maanden	Wekelijks
		Maand 4 tot 12 (Jaar 1)	Om de 3 maanden
		Jaar 2	<ul style="list-style-type: none"> • Om de 6 maanden voor patiënten met een factor IX-activiteit > 5 IE/dl (zie Tests voor factor IX) • Overweeg frequentere controles bij patiënten met een factor IX-activiteit ≤ 5 IE/dl en hou rekening met de stabiliteit van de factor IX-concentratie en aanwijzingen voor bloeding.
		Na jaar 2	<ul style="list-style-type: none"> • Om de 12 maanden voor patiënten met een factor IX-activiteit > 5 IE/dl (zie Tests voor factor IX) • Overweeg frequentere controles bij patiënten met een factor IX-activiteit ≤ 5 IE/dl en hou rekening met de stabiliteit van de factor IX-concentratie en aanwijzingen voor bloeding.

^a Tijdens de afbouw van de corticosteroïde is wekelijkse controle aanbevolen, of zoals klinisch geïndiceerd. Afhankelijk van de individuele situatie kan het ook nodig zijn om de frequentie van de controles aan te passen.

^b De controle van de ALAT moet gepaard gaan met een controle van de ASAT en het CK om alternatieve oorzaken van ALAT-verhogingen te helpen uitsluiten (waaronder mogelijk hepatotxische geneesmiddelen of stoffen, alcoholgebruik of zware inspanningen).

Als een patiënt opnieuw profylactisch factor IX-concentraten/hemostatische middelen gaat gebruiken voor hemostatische controle, moet overwogen worden om de instructies voor die middelen te volgen wat controle en beleid betreft. Bij de jaarlijkse controle moeten ook de leverfunctietests uitgevoerd worden.

Behandelingsschema voor corticosteroïden

Na toediening van etranacogen dezaparvovec zal er een immuunrespons tegen het capsid-eiwit van AAV5 optreden. In sommige gevallen kan dat leiden tot een stijging van de levertransaminasen (transaminitis) (zie hoger en rubriek 4.8). Als de ALAT binnen 3 maanden na toediening stijgen boven de bovengrens van de normale waarden of het dubbele van de beginwaarde van de patiënt, moet overwogen

worden om een corticosteroïde toe te dienen om de immuunrespons te temperen, bv. te starten met oraal prednisolon of prednison 60 mg/dag (zie Tabel 2).

Verder wordt aanbevolen om mogelijke alternatieve oorzaken voor de ALAT-stijging te evalueren, met inbegrip van de toediening van mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen of stoffen, alcoholgebruik of zware inspanningen. Er moet overwogen worden om de ALAT-waarden opnieuw te bepalen na 24 tot 48 uur, en om extra tests uit te voeren om alternatieve oorzaken uit te sluiten als dat klinisch geïndiceerd is.

Tabel 2. Aanbevolen behandeling met prednisolon bij ALAT-stijgingen:

Tijdsverloop	Orale dosis prednisolon (mg/dag)*
Week 1	60
Week 2	40
Week 3	30
Week 4	30
Onderhoudsdosering tot de ALAT-concentratie daalt tot de beginwaarde	20
Verminder de dosis geleidelijk nadat de beginwaarde bereikt is	Verlaag de dagdosis met 5 mg/week

*Er mogen ook geneesmiddelen gebruikt worden die gelijkwaardig zijn aan prednisolon. Als de behandeling met prednisolon faalt of gecontra-indiceerd is, kan ook overwogen worden om een combinatie van immunosuppressiva toe te dienen of een ander immunosuppressivum te gebruiken (zie rubriek 4.5). Verder wordt aanbevolen om een multidisciplinaire consultatie met een hepatoloog op te zetten, om het alternatief voor de corticosteroïde en de controle zo goed mogelijk af te stemmen op de toestand van de individuele patiënt.

Risico op trombo-embolische voorvallen

In vergelijking met de algemene bevolking lopen patiënten met hemofilie B minder risico op trombo-embolische voorvallen (zoals longembolie of diepe veneuze trombose) als gevolg van een aangeboren stoornis van de stollingscascade. Het verlichten van de symptomen van hemofilie B door de factor IX-activiteit te herstellen, kan de patiënten blootstellen aan het mogelijke risico op trombo-embolie, zoals dat in de populatie zonder hemofilie gezien wordt.

Bij patiënten met hemofilie B met bestaande risicofactoren voor trombo-embolische voorvallen, zoals een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of cardiometabole aandoeningen, arteriosclerose, hypertensie, diabetes of een gevorderde leeftijd, kan het risico op trombosevorming hoger zijn.

In de klinische studies met etranacogen dezaparvovec zijn geen met de behandeling samenhangende trombo-embolische voorvallen gemeld (zie rubriek 5.1). Er werd ook geen suprafysiologische factor IX-activiteit waargenomen.

Contraceptieve maatregelen in verband met de afgifte van transgeen DNA in het sperma

Mannelijke patiënten moeten de instructie krijgen om contraceptieve maatregelen te nemen voor henzelf of voor hun vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden (zie rubriek 4.6).

Donatie van bloed, organen, weefsel en cellen

Patiënten die met Hemgenix behandeld worden, mogen geen bloed, organen, weefsels of cellen afstaan voor transplantatie. Die informatie staat op de patiëntenkaart die na de behandeling overhandigd moet worden aan de patiënt.

Immunogecompromitteerde patiënten

In de klinische studies met etranacogen dezaparovec zijn geen immunogecompromitteerde patiënten opgenomen, en daaronder vielen ook de patiënten die minder dan 30 dagen voor de infusie met etranacogen dezaparovec een immunosuppressieve behandeling gekregen hadden. De veiligheid en de werkzaamheid van dit geneesmiddel bij deze patiënten zijn niet vastgesteld. Het gebruik bij immunogecompromitteerde patiënten is gebaseerd op het professionele oordeel van de arts, rekening houdende met de algemene gezondheid van de patiënt en de mogelijkheid van het gebruik van corticosteroiden na de behandeling met etranacogen dezaparovec.

HIV-patiënten

Er zijn slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar over patiënten met een HIV-infectie die onder controle is die behandeld worden met etranacogen dezaparovec (zie rubriek 4.2 en 5.1).

De veiligheid en de werkzaamheid bij patiënten met een HIV-infectie die niet onder controle is met virusremmers, zoals blijkt uit een concentratie van CD4+-cellen $\leq 200/\mu\text{l}$, zijn niet vastgesteld in klinische studies met etranacogen dezaparovec (zie rubriek 4.3).

Patiënten met actieve of ongecontroleerde chronische infecties

Er is geen klinische ervaring met de toediening van etranacogen dezaparovec bij patiënten met acute infecties (zoals acute respiratoire infecties of acute hepatitis) of ongecontroleerde chronische infecties (zoals actieve chronische hepatitis B). Dergelijke acute of ongecontroleerde infecties kunnen mogelijk de respons op Hemgenix beïnvloeden en de werkzaamheid ervan verminderen en/of bijwerkingen veroorzaken. Bij patiënten met dergelijke infecties is de behandeling met Hemgenix gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

In geval van klachten of verschijnselen van acute of ongecontroleerde chronische actieve infecties moet de behandeling met Hemgenix uitgesteld worden tot de infectie verdwenen of onder controle is.

Patiënten met factor IX-remmers, controle op de ontwikkeling van factor IX-remmers

Er is geen klinische ervaring met de toediening van etranacogen dezaparovec bij patiënten die factor IX-remmers hebben of gehad hebben. Het is niet bekend of en in welke mate dergelijke bestaande factor IX-remmers de veiligheid of werkzaamheid van Hemgenix kunnen beïnvloeden. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van factor IX-remmers is de behandeling met Hemgenix niet geïndiceerd (zie rubriek 4.1).

In de klinische studies met etranacogen dezaparovec hadden de patiënten bij aanvang geen opspoorbare factor IX-remmers, en na de behandeling werd geen vorming van remmers van etranacogen dezaparovec waargenomen (zie rubriek 5.1).

Na de toediening van Hemgenix moeten patiënten klinisch en met laboratoriumtests gecontroleerd worden op de ontwikkeling van factor IX-remmers.

Het gebruik van factor IX-concentraten of hemostatica na behandeling met etranacogen dezaparovec

Na toediening van etranacogen dezaparovec:

- mogen factor IX-concentraten/hemostatica gebruikt worden in het geval van invasieve procedures, heelkundige ingrepen, trauma of bloedingen, in overeenstemming met de huidige behandelingsrichtlijnen voor de aanpak van hemofilie en op geleide van de huidige factor IX-activiteit van de patiënt.
- moeten artsen, als de factor IX-activiteit van de patiënt voortdurend lager is dan 5 IE/dl en de patiënt terugkerende spontane bloedingen vertoond heeft, overwegen om factor IX-concentraten te gebruiken om dergelijke episodes te beperken, in overeenstemming met de huidige

behandelingsrichtlijnen voor de aanpak van hemofilie. De doelgewrichten moeten behandeld worden in overeenstemming met de relevante behandelingsrichtlijnen.

Herhaalde behandeling en invloed op andere AAV-gemedieerde behandelingen

Het is nog niet bekend of en onder welke voorwaarden de behandeling met Hemgenix herhaald mag worden, en in welke mate ontwikkelde endogene kruisreagerende antilichamen kunnen interageren met de capsiden van AAV-vectoren die door andere gentherapieën gebruikt worden, en eventueel de werkzaamheid van die behandelingen kunnen verlagen (zie rubriek 4.4 hierboven).

Risico op maligniteit als gevolg van vectorintegratie

Er werd een integratiesiteanalyse uitgevoerd op levermonsters van één patiënt die in klinische studies met Hemgenix werd behandeld. De monsters werden een jaar na de dosis verzameld. Er werd vectorintegratie in menselijk genomisch DNA waargenomen in alle monsters.

De klinische relevantie van individuele gevallen van integratie is momenteel niet bekend, maar er wordt aangenomen dat individuele integratie in het menselijke genoom mogelijk zou kunnen bijdragen tot een risico op maligniteit.

In de klinische studies zijn geen maligniteiten vastgesteld in samenhang met de behandeling met etranacogen dezaparvovec (zie rubriek 5.1 en 5.3). Als er maligniteit optreedt, moet de behandelende arts contact opnemen met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen om instructies te krijgen voor de afname van monsters bij de patiënt om mogelijke vectorintegratie op te sporen en de plaats van integratie te analyseren.

Het verdient aanbeveling om bij patiënten met bestaande risicofactoren voor hepatocellulair carcinoom (zoals leverfibrose, hepatitis C of B, niet-alcoholische vetlever) gedurende minstens 5 jaar na toediening van Hemgenix regelmatig een echografie van de lever uit te voeren en regelmatig (bv. jaarlijks) te controleren op stijgingen van het alfafoetoproteïne (AFP) (zie ook rubriek 4.3).

Langdurige follow-up

Patiënten zullen naar verwachting opgenomen worden in een follow-upstudie waarin hemofiliepatiënten gedurende 15 jaar gevolgd zullen worden, om de veiligheid en de werkzaamheid van de gentherapie met Hemgenix op lange termijn te bevestigen.

Gehalte aan natrium en kalium

Dit geneesmiddel bevat 35,2 mg natrium per flacon, overeenkomend met 1,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Dit geneesmiddel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per flacon, d.w.z. in wezen 'kaliumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voor etranacogen dezaparvovec toegediend wordt, moet de huidige medicatie van de patiënt gecontroleerd worden om na te gaan of die aangepast moet worden om de verwachte interacties die in deze rubriek beschreven worden, te voorkomen.

Na toediening van etranacogen dezaparvovec moeten de concomitante geneesmiddelen van de patiënt gecontroleerd worden, vooral tijdens het eerste jaar, en moet aan de hand van de toestand van de lever en het risico van de patiënt nagegaan worden of het nodig is de concomitante medicatie van de patiënt aan te passen. Als een nieuw geneesmiddel opgestart wordt, verdient het aanbeveling om de ALAT-concentratie en de factor IX-activiteit strikt te controleren (bv. wekelijks of om de 2 weken gedurende de eerste maand) om de mogelijke effecten op beide niveaus te evalueren.

Er is geen *in-vivo*-onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Hepatotoxische geneesmiddelen of stoffen

Er is beperkte ervaring met het gebruik van dit geneesmiddel bij patiënten die hepatotoxische geneesmiddelen krijgen of hepatotoxische stoffen gebruiken. De veiligheid en de werkzaamheid van etranacogen dezaparovec zijn niet vastgesteld in die omstandigheden (zie rubriek 4.4).

Voordat etranacogen dezaparovec toegediend wordt aan patiënten die mogelijk hepatotoxische geneesmiddelen krijgen of die andere hepatotoxische stoffen gebruiken (waaronder alcohol, mogelijk hepatotoxische kruidenproducten en voedingssupplementen) en bij de beslissing of dergelijke stoffen aanvaardbaar zijn na behandeling met etranacogen dezaparovec, moeten artsen er rekening mee houden dat die de werkzaamheid van etranacogen dezaparovec kunnen verminderen en het risico op ernstigere leverreacties kunnen verhogen, vooral tijdens het eerste jaar na toediening van etranacogen dezaparovec (zie rubriek 4.4).

Interacties met stoffen die de plasmaconcentraties van corticosteroïden kunnen verlagen of verhogen

Stoffen die de plasmaconcentratie van corticosteroïden kunnen verlagen of verhogen (zoals stoffen die cytochroom P450 3A4 induceren of remmen) kunnen de werkzaamheid van het behandelingschema met corticosteroïden verlagen of de bijwerkingen ervan verhogen (zie rubriek 4.4).

Vaccinaties

Voor de infusie met etranacogen dezaparovec moet worden nagegaan of de vaccinaties van de patiënt up-to-date zijn. Het kan nodig zijn om het vaccinatieschema van de patiënt aan te passen aan de concomitante immunomodulerende behandeling (zie rubriek 4.4). Aan patiënten die een immunomodulerende behandeling krijgen, mogen geen levende vaccins toegediend worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen

Er zijn geen specifieke dierstudies uitgevoerd naar het effect op de vruchtbaarheid of naar embryofoetale effecten om na te gaan of het gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden of zwanger zijn, schadelijk kan zijn voor het ongeboren kind (theoretisch risico op integratie van de virale vector in de foetale cellen via verticale overdracht).

Er zijn geen gegevens beschikbaar op basis waarvan een specifieke duur van de contraceptieve maatregelen kan worden aanbevolen bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen. Daarom wordt Hemgenix niet aanbevolen bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen.

Contraceptie na toediening bij mannen

In klinische studies kon er na toediening van etranacogen dezaparovec tijdelijk transgeen DNA aangetoond worden in het sperma (zie rubriek 5.2).

Na toediening van etranacogen dezaparovec moeten patiënten die kinderen kunnen verwekken en hun vrouwelijke partners die kinderen kunnen krijgen, gedurende 12 maanden een zwangerschap voorkomen of uitstellen met een barrièremethode.

Mannen die met Hemgenix behandeld zijn, mogen geen sperma doneren om het mogelijke risico op overdracht via de paternale kiembaan te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Er is geen ervaring met het gebruik van dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap beschikbaar. Er zijn geen reproductiestudies bij dieren uitgevoerd met Hemgenix. Het is niet bekend of dit geneesmiddel schadelijk kan zijn voor de foetus als het toegediend wordt aan zwangere vrouwen en of het invloed kan hebben op het voortplantingsvermogen. Hemgenix mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of etranacogen dezaparovec in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Hemgenix mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

De effecten op de mannelijke vruchtbaarheid zijn onderzocht in dierstudies bij muizen. Er werd geen nadelig effect op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De infusie met etranacogen dezaparovec kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien er kort na toediening van etranacogen dezaparovec bijwerkingen kunnen optreden, zoals voorbijgaande duizeligheid, vermoeidheid en hoofdpijn, moeten patiënten het advies krijgen om voorzichtig te zijn bij het rijden en het gebruik van machines tot ze zeker zijn dat het geneesmiddel geen bijwerkingen veroorzaakt (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen (Adverse Drug Reactions of ADR's) die het vaakst gemeld werden in de klinische studies met etranacogen dezaparovec waren hoofdpijn (zeer vaak; 31,6% van de patiënten), ALAT-stijgingen (zeer vaak; 22,8% van de patiënten), ASAT-stijgingen (zeer vaak; 17,5% van de patiënten) en griepachtige ziekte (zeer vaak; 14% van de patiënten).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 3 toont een overzicht van de bijwerkingen in klinische studies met etranacogen dezaparovec bij 57 patiënten. De bijwerkingen zijn geklasseerd volgens de systeem/orgaanklasse en de frequentie van MedDRA. De bijwerkingen zijn vermeld op basis van de volgende definitie van frequentiecategorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende frequentie.

Tabel 3. Bijwerkingen afkomstig uit klinische studies met etranacogen dezaparovec

MedDRA-systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking (Voorkeursterm)	Frequentie per patiënt
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Duizeligheid	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Griepachtige ziekte	Zeer vaak
	Vermoeidheid, malaise	Vaak
Onderzoeken	Verhoogd alanineaminotransferase, verhoogd aspartaataminotransferase, verhoogd C-reactief proteïne	Zeer vaak
	Verhoogde creatinekinasespiegel in het bloed, verhoogd bilirubinegehalte in het bloed	Vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Met het infuus samenhangende reactie (overgevoeligheid, reactie op de plaats van het infuus, duizeligheid, jeukende ogen, flushing, pijn in de bovenbuik, urticaria, ongemak in de borstkas, koorts)	Zeer vaak*

*De frequentie is het resultaat van samengevoegde met het infuus samenhangende reacties van een vergelijkbaar medisch concept. Individuele reacties op het infuus zijn opgetreden bij 1 tot 2 proefpersonen, met de frequentie vaak (incidentie van 1,8 tot 3,5%).

Abnormale hepatische laboratoriumwaarden

Tabel 4 beschrijft abnormale hepatische laboratoriumwaarden na toediening van Hemgenix. Verhogingen van ALAT worden nader gekarakteriseerd, aangezien deze gepaard kunnen gaan met een afname van factor IX-activiteit en kunnen duiden op de noodzaak om een behandeling met corticosteroiden te starten (zie rubriek 4.4).

Tabel 4. Abnormale hepatische laboratoriumwaarden bij patiënten die in klinische onderzoeken 2 x 10¹³ gk/kg lichaamsgewicht etranacogen dezaparvovec kregen toegediend.

Verhoogde laboratoriumparameters ^a	Aantal patiënten (%) N = 57
Verhoging ALAT > ULN^b	23 (40,4%)
> ULN – 3,0 x ULN ^c	17 (29,8%)
> 3,0 – 5,0 x ULN ^d	1 (1,8%)
> 5,0 – 20,0 x ULN ^e	1 (1,8%)
Verhoging ASAT > ULN^b	24 (42,1%)
> ULN – 3,0 x ULN ^c	19 (33,3%)
> 3,0 – 5,0 x ULN ^d	4 (7,0%)
Verhoging bilirubine > ULN^b	14 (24,6%)
> ULN – 1,5 x ULN ^c	12 (21,1%)

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

^aHoogste CTCAE-graden na toediening zijn weergegeven

^bNiet alle patiënten met een laboratoriumabnormaliteit >ULN haalde CTCAE-graad 1 omwille van verhoogde beginwaarden

^cCTCAE-graad 1

^dCTCAE-graad 2

^eCTCAE-graad 3

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Met het infuus samenhangende reacties

In de klinische studies met etranacogen dezaparvovec werden lichte tot matig ernstige met het infuus samenhangende reacties waargenomen bij 7/57 (12,3%) van de proefpersonen. Bij 3 patiënten werd de infusie tijdelijk onderbroken en met een lagere snelheid weer gestart na toediening van antihistaminica en/of corticosteroiden. Bij 1 patiënt werd de infusie stopgezet en niet opnieuw gestart (zie rubriek 5.1).

Immuungemedieerde transaminitis

In de klinische studies is de met de behandeling samenhangende bijwerking verhoogde ALAT opgetreden bij 13/57 (22,8%) patiënten. De verhoging van ALAT trad op na 22 tot 787 dagen na toediening. Negen van de 13 patiënten met ALAT-stijgingen kreeg een kuur met een dalende dosis corticosteroiden. Die patiënten werden gemiddeld gedurende 81,4 dagen behandeld met corticosteroiden. Negen van de 13 patiënten met ALAT-stijgingen vertoonden ook ASAT-stijgingen. Alle met de behandeling samenhangende bijwerkingen van ALAT-stijgingen waren niet-ernstig en verdwenen na 3 tot 127 dagen.

Immunogeniciteit

In de klinische studies met etranacogen dezaparvovec werd geen ontwikkeling van factor IX-remmers waargenomen.

Bij alle patiënten die behandeld werden met etranacogen dezaparvovec werd een verwachte aanhoudende humorale immuunrespons op het geïnfundeerde AAV5-capside waargenomen. Drie weken na de toediening stegen de antilichamen tegen AAV5 boven de bovengrens van kwantificering van 1:8748 en die concentratie hield aan, zoals bleek uit een meting 24 maanden na toediening.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens van klinische studies beschikbaar met betrekking tot overdosering met etranacogen dezaparvovec.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: **nog niet toegewezen**, ATC-code: **nog niet toegewezen**

Werkingsmechanisme

Etranacogen dezaparvovec is een product voor gentherapie dat ontwikkeld is om een kopie van de voor humane factor IX-coderende DNA-sequentie in te brengen in de hepatocyten om de oorzaak van hemofilie B te verhelpen. Etranacogen dezaparvovec bestaat uit een codon-geoptimaliseerde coderende DNA-sequentie van de gain-of-function Padua-variant van de humane stollingsfactor IX (hFIXco-Padua), onder controle van een leverspecifieke LP1-promotor, ingekapseld in een niet-replicerende, recombinante adeno-geassocieerde virale vector van serotype 5 (AAV5) (zie rubriek 2.1).

Na intraveneuze infusie begeeft etranacogen dezaparvovec zich bij voorkeur naar levercellen, waar het vector-DNA zich bijna uitsluitend in episodale vorm bevindt (zie rubriek 5.3 hieronder). Na transductie leidt etranacogen dezaparvovec tot een langdurige, leverspecifieke expressie van het factor IX-Padua-eiwit. Daardoor herstelt etranacogen dezaparvovec gedeeltelijk of volledig de deficiëntie van de procoagulerende factor IX-activiteit in de bloedbaan bij patiënten met hemofilie B.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en de werkzaamheid van etranacogen dezaparvovec is geëvalueerd in 2 prospectieve, open studies met één enkele groep en een eenmalige toediening, een fase 2b-studie die uitgevoerd werd in de VS en een multinationale fase 3-studie die uitgevoerd werd in de VS, het VK en de EU. In beide studies werden volwassen mannelijke patiënten (spreiding van het lichaamsgewicht: 58 tot 169 kg) opgenomen met matig ernstige of ernstige hemofilie B ($\leq 2\%$ factor IX-activiteit; N=3 in fase 2b en N=54 in fase 3). De patiënten kregen een enkele intraveneuze dosis van 2×10^{13} gk/kg lichaamsgewicht etranacogen dezaparvovec, waarna een follow-upperiode van 5 jaar inging.

In de fase 3-hoofdstudie hebben in totaal N=54 mannelijke patiënten die bij aanvang tussen 19 en 75 jaar oud waren (n=47 ≥ 18 en < 65 jaar; n=7 ≥ 65 jaar) en die matig ernstige of ernstige hemofilie B hadden, een observationele inlooffase van ≥ 6 maanden voltooid waarin ze de standaard routinematige factor IX-profylaxe kregen. Daarna kregen de patiënten een enkele intraveneuze dosis van etranacogen dezaparvovec. Na de behandeling vonden regelmatig follow-upbezoeken plaats, en 53/54 patiënten hebben een follow-up van minstens 18 maanden doorlopen. Een patiënt, die 75 jaar oud was op het moment van de screening, is 15 maanden na de toediening gestorven aan een cardiogene shock, waarvan bevestigd werd dat die geen verband hield met de behandeling. Voor de overige 53/54 patiënten gaat de follow-up tot in het totaal 5 jaar na toediening door. Van die patiënten heeft er 1 een gedeeltelijke dosis (10%) van etranacogen dezaparvovec gekregen als gevolg van een reactie op het infuus tijdens de infusie. Alle patiënten kregen een profylactische factor IX-substitutiebehandeling voor etranacogen dezaparvovec toegediend werd. Bij aanvang vertoonden 21/54 (38,9%) van de patiënten bestaande neutraliserende antilichamen tegen AAV5.

Het primaire evaluatiecriterium voor werkzaamheid in de fase 3-studie was de afname van het geannualiseerde percentage bloedingen (ABR) ten opzichte van de observationele inlooperperiode, gemeten tussen maand 7 en maand 18 na toediening, dus na het bereiken van een stabiele factor IX-expressie 6 maanden na toediening. Daarvoor werd rekening gehouden met alle bloedingen, ongeacht het oordeel van de onderzoeker. Uit de resultaten voor werkzaamheid bleek dat de resultaten met etranacogen dezaparvovec beter waren dan met continue routinematige factor IX-profylaxe (zie Tabel 5).

Tabel 5. Bloedingen en geannualiseerde bloedingspercentages

Aantal	inlooperperiode ≥6 maanden FAS (N=54)	7-18 maanden na toediening FAS (N=54)	inlooperperiode ≥6 maanden (N=53) ^{***}	7-18 maanden na toediening (N=53) ^{***}
Aantal patiënten met bloedingen	40 (74,1%)	20 (37,0%)	40 (75,5%)	19 (35,8%)
Aantal patiënten zonder bloeding	14 (25,9%)	34 (63,0%)	13 (24,5%)	34 (64,2%)
Totaal aantal bloedingen	136	54	136	49
Aantal persoonjaren voor bloedingen	33,12	49,78		
Gecorrigeerde* ABR** (95%-BI) voor alle bloedingen	4,19 (3,22, 5,45)	1,51 (0,81, 2,82)	3,89 (2,93, 5,16)	1,07 (0,63, 1,82)
Daling van de ABR (tussen inlooperperiode en na de behandeling) 2-zijdig 95% Wald-BI 1-zijdige p-waarde****	-	64% (36%, 80%) 0,0002		72% (57%, 83%) p<0,0001
Aantal patiënten met ernstige bloedingen	10 (18,5%)	7 (13%)	-	-
Aantal patiënten met zeer ernstige bloedingen	3 (5,6%)	2 (3,7%)	-	-
Gecorrigeerde ABR voor spontane bloedingen 1-zijdige p-waarde	1,52	0,44 p=0,0034	-	-
Gecorrigeerde ABR voor gewrichtsbloedingen 1-zijdige p-waarde	2,35	0,51 p<0,0001	-	-
Gecorrigeerde ABR voor traumatische bloedingen 1-zijdige p-waarde	2,09	0,62 p<0,0001	-	-

Afkortingen: ABR = geannualiseerd bloedingspercentage; FAS = Full Analysis Set met alle 54 patiënten die de behandeling gekregen hebben; BI = betrouwbaarheidsinterval

*Gecorrigeerde ABR: De gecorrigeerde ABR en de vergelijking van de ABR tussen de inlooperperiode en de periode na de behandeling werden geschat op basis van een statistisch model (namelijk een 'generalised estimating equations' negatief-binomiale-regressiemodel voor herhaalde metingen dat rekening hield met het gepaarde studieontwerp met een offset-parameter om rekening te houden met de verschillende tijdstippen van gegevensverzameling. De behandelperiode werd als een categorische covariabele beschouwd.)

**De ABR werd gemeten van 7 tot 18 maanden na de infusie met etranacogen dezaparvovec, om er zeker van te zijn dat de factor IX-expressie vanuit het transgen in die periode stabiel was.

***De populatiegegevens hebben betrekking op alle patiënten die de behandeling gekregen hebben, behalve één patiënt met een titer van bestaande neutraliserende antilichamen tegen AAV5 van 1:3212 die niet op de behandeling reageerde en na de behandeling dus geen factor IX-expressie en -activiteit vertoonde.

****1-zijdige p-waarde ≤0,025 voor na behandeling/inlooperperiode <1 werd als statistisch significant beschouwd.

Na een eenmalige dosis van etranacogen dezaparvec werden klinisch relevante stijgingen van de factor IX-activiteit waargenomen, gemeten met de enkelfasige stollingstest (op basis van de aPTT) (zie Tabel 6). De factor IX-activiteit werd ook met een chromogene test gemeten en de resultaten waren lager dan de resultaten met de enkelfasige test (op basis van aPTT), waarbij de verhouding tussen chromogene en enkelfasige factor IX-activiteit 6 tot 24 maanden na toediening varieerde tussen 0,408 en 0,547.

Tabel 6. Niet-gecontamineerde² factor IX-activiteit na 6, 12, 18 en 24 maanden (FAS; enkelfasige test (op basis van de aPTT))

	Beginwaarde¹ (N=54)²	6 maanden na toediening (N=51)²	12 maanden na toediening (N=50)²	18 maanden na toediening (N=50)²	24 maanden na toediening⁵ (N=50)²
Gemiddelde % (SD)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,40)	36,66 (18,96)
Mediaan % (min., max.)	1,0 (1,0, 2,0)	37,30 (8,2, 97,1)	39,90 (5,9, 113,0)	33,55 (4,5, 122,9)	33,85 (4,7, 99,2)
Verandering ten opzichte van de beginwaarde	n.v.t.	36,18 (2,432)	38,81 (2,442)	34,31 (2,444)	34,13 (2,325)
Gemiddelde van de kleinste kwadraten (KK) (SE) ³		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
95%-BI					
1-zijdige p-waarde ⁴					

Afkortingen: aPTT = geactiveerde partiële tromboplastinetijd; BI = betrouwbaarheidsinterval; FAS = Full Analysis Set met alle 54 patiënten die de behandeling gekregen hebben; KK = kleinste kwadraten; max. = maximum; min. = minimum; n.v.t. = niet van toepassing; SD = standaarddeviatie; SE = standaardfout.

¹Beginwaarde: de factor IX-activiteit bij aanvang werd geïmputeerd op basis van de historische ernst van de hemofilie B van de patiënt zoals gedocumenteerd in het gegevensverzamelformulier. Als de proefpersoon een gedocumenteerde ernstige factor IX-deficiëntie vertoonde (plasmaconcentratie van factor IX <1%), dan werd zijn beginwaarde voor factor IX-activiteit geïmputeerd als 1%. Als de proefpersoon een gedocumenteerde matig ernstige factor IX-deficiëntie vertoonde (plasmaconcentratie van factor IX ≥ 1% en ≤ 2%), dan werd zijn beginwaarde voor factor IX-activiteit geïmputeerd als 2%.

²Niet-gecontamineerd: bloedmonsters afgenomen minder dan 5 halfwaardetijden na het gebruik van exogene factor IX werden uitgesloten. Bij het bepalen van contaminatie werd zowel rekening gehouden met de datum en het tijdstip van het gebruik van exogene factor IX als van de bloedafname. Aan patiënten waarvoor in het centrale laboratorium geen niet-gecontamineerde waarden na behandeling beschikbaar waren, werd een waarde van nul toegekend voor de verandering ten opzichte van de beginwaarde voor deze analyse, en werd als waarde na behandeling de beginwaarde gebruikt. De factor IX bij aanvang werd geïmputeerd op basis van de historische ernst van de hemofilie B van de patiënt zoals gedocumenteerd in het gegevensverzamelformulier. Voor de FAS werden de volgende patiënten ingesloten: 1 patiënt die slechts 10% van de geplande dosis gekregen had, 1 patiënt die 15 maanden na de behandeling gestorven is aan een onverwante concomitante aandoening, 1 patiënt met een titer van bestaande neutraliserende antilichamen tegen AAV5 van 1:3212 die niet op de behandeling reageerde, en 1 patiënt met contaminatie met exogene factor IX. De populatiegegevens hadden dus betrekking op 54 versus 50 patiënten met niet-gecontamineerde monsters.

³Gemiddelde van de kleinste kwadraten (SE): gemiddelde uit een lineair gemengd model voor herhaalde metingen met bezoek als categorische variabele.

⁴1-zijdige p-waarde ≤ 0,025 voor 'na behandeling' hoger dan beginwaarde werd als statistisch significant beschouwd.

⁵Voor maand 24 werden de gegevens gebaseerd op een ad-hocanalyse en werd de p-waarde niet gecorrigeerd voor meervoudige metingen.

Het begin van expressie van het factor IX-eiwit na de behandeling was aantoonbaar vanaf de eerste niet-gecontamineerde meting in week 3. Hoewel het variabel was, volgde het kinetische profiel van het factor IX-eiwit na de behandeling over het algemeen een vergelijkbare trend als de factor IX-activiteit. Bij analyse van de duurzaamheid van de factor IX-activiteit bleek dat de concentratie van factor IX vanaf 6 maanden stabiel was, en dat tot 24 maanden na behandeling bleef. De analyse van de duurzaamheid

toonde een vergelijkbare trend voor de factor IX-activiteit na behandeling met etranacogen dezaparvovec als met de voorganger die in een eerdere klinische studie gebruikt werd, de gentherapie rAAV5-hFIX. Die codeerde voor het 'wild-type' van humane factor IX en leidde tot een stabiele factor IX-activiteit vanaf 6 maanden en tot maximaal 5 jaar na behandeling (zie rubriek 5.3).

Hoewel de factor IX-activiteit over het geheel genomen numeriek lager was bij patiënten met bestaande neutraliserende antilichamen tegen AAV5, werd geen klinisch betekenisvolle correlatie waargenomen tussen de titer van bestaande neutraliserende antilichamen tegen AAV5 bij de patiënt en de factor IX-activiteit 18 maanden na behandeling (zie Tabel 7). Bij 1 patiënt, die bij de screening een titer bestaande antilichamen tegen AAV5 van 1:3212 had, werd geen respons op de behandeling met etranacogen dezaparvovec waargenomen, en geen factor IX-expressie of -activiteit.

Tabel 7. Niveaus van endogene factor IX-activiteit na behandeling bij patiënten met en zonder bestaande neutraliserende antilichamen tegen AAV5 (FAS; enkelfasige test (op basis van aPTT))

	Aantal patiënten	Gemiddelde factor IX-activiteit (%) (SD)	Mediane factor IX-activiteit (%) (min., max.)	Verandering ten opzichte van de beginwaarde		
				Gemiddelde van de kleinste kwadraten (SE) [†]	95%-BI	1-zijdige p-waarde
Met bestaande neutraliserende antilichamen tegen AAV5						
Beginwaarde	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0, 2,0)	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
Na 6 maanden	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2, 90,4)	30,79 (3,827)	23,26, 38,32	<0,0001
Na 12 maanden	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5, 73,6)	31,59 (3,847)	24,02, 39,16	<0,0001
Na 18 maanden	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3, 57,9)	26,83 (3,854)	19,24, 34,41	<0,0001
Na 24 maanden	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1, 88,3)	28,35 (3,928)	20,62, 36,08	<0,0001
Zonder bestaande neutraliserende antilichamen tegen AAV5						
Beginwaarde	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0, 2,0)	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
Na 6 maanden	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4, 97,1)	39,46 (3,172)	33,23, 45,69	<0,0001
Na 12 maanden	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9, 113,0)	43,07 (3,176)	36,83, 49,31	<0,0001
Na 18 maanden	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5, 122,9)	38,72 (3,172)	32,49, 44,95	<0,0001
Na 24 maanden	33	38,55 (19,19)	25,40 (4,7, 99,2)	37,40 (2,933)	31,64, 43,16	<0,0001

Afkortingen: FAS = Full Analysis Set met alle 54 patiënten die de behandeling kregen; aPTT = geactiveerde partiële tromboplastinetijd; BI = betrouwbaarheidsinterval; KK = kleinste kwadraten; max. = maximum; min. = minimum; n.v.t. = niet van toepassing; SD = standaarddeviatie; SE = standaardfout.
[†] Gemiddelde van de kleinste kwadraten (SE): van een lineair gemengd model voor herhaalde metingen met bezoek als categorische variabele.

De studie toonde ook aan dat etranacogen dezaparvovec 18 maanden na de behandeling superieur was aan de routinematige profylaxe met exogene factor IX in de inlooperperiode (zie Tabel 8). De ABR voor met factor IX behandelde bloedingen in maand 7 tot 18 na de behandeling was met 77% afgenomen (zie Tabel 5).

Tabel 8. Geannualiseerd percentage bloedingen voor met factor IX behandelde bloedingen

	inlooperperiode ≥6 maanden FAS (N=54)	7-18 maanden na toediening FAS (N=54)
Aantal patiënten met bloedingen die met factor IX behandeld werden	37/54 (68,5%)	15/54 (27,8%)
Aantal bloedingen die met factor IX behandeld werden	118	30
Gecorrigeerde ABR (95%-BI) voor bloedingen die met factor IX behandeld werden	3,65 (2,82, 4,74)	0,84 (0,41, 1,73)
ABR voor bloedingen die met factor IX behandeld werden (na behandeling ten opzichte van inlooperperiode) 2-zijdig 95% Wald-BI 1-zijdige p-waarde	-	0,23 (0,12, 0,46) p<0,0001
Gecorrigeerde ABR (95%-BI) voor spontane bloedingen die met factor IX behandeld werden	1,34 (0,87, 2,06)	0,45 (0,15, 1,39)
ABR voor spontane bloedingen die met factor IX behandeld werden (na behandeling ten opzichte van inlooperperiode) 2-zijdig 95% Wald-BI 1-zijdige p-waarde	-	0,34 (0,11, 1,00) p=0,0254
Gecorrigeerde ABR (95%-BI) voor gewrichtsbloedingen die met factor IX behandeld werden	2,13 (1,58, 2,88)	0,44 (0,19, 1,00)
ABR voor gewrichtsbloedingen die met factor IX behandeld werden (na behandeling ten opzichte van inlooperperiode) 2-zijdig 95% Wald-BI 1-zijdige p-waarde	-	0,20 (0,09, 0,45) p<0,0001

Afkortingen: ABR = geannualiseerd bloedingspercentage; FAS = Full Analysis Set met alle 54 proefpersonen die de behandeling gekregen hebben; BI = betrouwbaarheidsinterval

Het gemiddelde gebruik van substitutiebehandeling met factor IX daalde significant met 248.825,0 IE/jaar/patiënt (98,42%; 1-zijdige p< 0,0001) tussen maand 7 en 18 en met 248.392,6 IE/jaar/patiënt (96,52%; 1-zijdige p< 0,0001) tussen maand 7 en 24 na de behandeling met etranacogen dezaparvec in vergelijking met de standaard routinematige profylaxe met factor IX tijdens de inlooperperiode. Vanaf dag 21 tot en met maand 7 tot 24, hoefden 52 van de 54 (96,3%) behandelde patiënten geen continue routinematige profylaxe met factor IX meer te krijgen.

In de fase 3-studie werden 24 maanden na de behandeling over het algemeen vergelijkbare resultaten gezien. Opmerkelijk is dat tot meer dan 2 jaar na de behandeling geen van de patiënten aanwijzingen voor neutraliserende remmers tegen van etranacogen dezaparvec afgeleide factor IX vertoonden. Bovendien werden over een periode van 3 jaar na de behandeling geen neutraliserende remmers aangetoond bij de 3 patiënten die in de fase 2b-studie opgenomen werden. De 3 patiënten vertoonden klinisch relevante stijgingen van de factor IX-activiteit en stopten in de loop van de 3 jaar na de behandeling met hun routinematige profylaxe met factor IX-substitutie.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Hemgenix in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met hemofilie B (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik).

Voorwaardelijke toelating

Dit geneesmiddel is toegelaten in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke goedkeuring'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie, biotransformatie en eliminatie

Het van etranacogen dezaparvovec afgeleide factor IX-eiwit dat in de lever aangemaakt wordt, zal naar verwachting vergelijkbare distributie- en kataboliseroutes ondergaan als het endogene natieve factor IX-eiwit bij mensen zonder factor IX-deficiëntie (zie rubriek 5.1).

Klinische farmacokinetiek van de shedding

De farmacokinetiek van de shedding na toediening van etranacogen dezaparvovec werd bepaald met een gevoelige polymerase-kettingreactietest (PCR) om sequenties van vector-DNA op te sporen in bloed- en spermamonsters. Die test is gevoelig voor transgeen DNA, met inbegrip van fragmenten van aangetast DNA. De test geeft niet aan of het DNA aanwezig is in de vectorcapside, in cellen of in de vloeistoffase van de matrix (bv. bloedplasma, zaadvocht), noch of er een intacte vector aanwezig is.

In de fase 3-studie werd opspoorbaar vector-DNA met maximale concentraties van vector-DNA na toediening waargenomen in het bloed (n = 53/54) en in het sperma (n = 42/54) na een mediane tijd (T_{max}) van respectievelijk 4 uur en 42 dagen. De gemiddelde piekconcentraties in het bloed en het sperma waren respectievelijk $2,2 \times 10^{10}$ kopieën/ml en $3,8 \times 10^5$ kopieën/ml. Nadat de concentratie van transgeen DNA in een matrix een maximum bereikt heeft, daalt die geleidelijk weer. Een negatieve sheddingstatus van patiënten werd gedefinieerd als 3 opeenvolgende monsters waarin de concentratie van vector-DNA onder de detectiegrens bleef (<LOD). Op basis van die definitie was er na 24 maanden geen vector-DNA meer aanwezig in het bloed en in het sperma bij respectievelijk 56% (30/54) en 69% (37/54) van de patiënten. 24 maanden na de toediening bedroeg de mediane tijd tot afwezigheid van shedding in het bloed en in het sperma respectievelijk 52,3 en 45,8 weken. Meerdere proefpersonen hebben niet het vereiste aantal bloed- en spermamonsters ingeleverd om de sheddingstatus volgens de definitie te evalueren. Als er rekening gehouden werd met de resultaten verkregen van de laatste 2 beschikbare opeenvolgende monsters, vertoonden 24 maanden na toediening respectievelijk 40/54 (74%) en 47/54 (87%) van de patiënten afwezigheid van vector-DNA in het bloed en het sperma.

Farmacokinetiek in speciale populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie

In de fase 3-studie hadden de meeste (n=45) patiënten een normale nierfunctie (creatinineklaring (CLcr) = ≥ 90 ml/min volgens de Cockcroft-Gault-formule), terwijl 7 patiënten lichte nierinsufficiëntie (CLcr = 60 tot 89 ml/min) vertoonden en 1 patiënt matig ernstige nierinsufficiëntie (CLcr = 30 tot 59 ml/min) vertoonde.

Er werden geen klinisch relevante verschillen in factor IX-activiteit waargenomen tussen die patiënten.

Etranacogen dezaparvovec is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (CLcr = 15 tot 29 ml/min) of terminale nierinsufficiëntie (CLcr <15 ml/min).

Patiënten met leverinsufficiëntie

In de fase 3-studie vertoonden patiënten met een variërende mate van leversteatose bij aanvang geen klinisch relevante verschillen in factor IX-activiteit.

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en gevorderde fibrose werden niet onderzocht (zie rubriek 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxiciteit

Er zijn preklinische studies opgezet met een product voor gentherapie bestaande uit het recombinante adeno-geassocieerde virus van serotype 5 (rAAV5) dat 'wild-type' humane stollingsfactor IX tot expressie brengt (rAAV5-hFIX). Vervolgens werd etranacogen dezaparovec (rAAV5-hFIX-Padua) ontwikkeld uit rAAV5-hFIX door een verandering van 2 nucleotiden door te voeren in het transgen voor humane factor IX. Daardoor wordt de van nature voorkomende Padua-variant van factor IX gegenereerd, die een significant hogere activiteit vertoont (zie rubriek 5.1).

Het No Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL) werd waargenomen bij 9×10^{13} gk/kg lichaamsgewicht bij niet-menselijke primaten, of ongeveer een vijfvoud van de dosis van etranacogen dezaparovec bij de mens van 2×10^{13} gk/kg lichaamsgewicht.

De biodistributie van etranacogen dezaparovec en de voorganger ervan, de gentherapie met 'wild-type' humane factor IX, werd geëvalueerd bij muizen en niet-menselijke primaten na intraveneuze toediening (zie rubriek 5.3). Daaruit bleek dat beide vectoren en hun transgene expressie dosisafhankelijke preferentiële distributie naar de lever vertoonden.

Genotoxiciteit

De genotoxische en reproductieve risico's met rAAV5-hFIX zijn onderzocht. De integratiesiteanalyse in het genomisch DNA van de gastheer werd uitgevoerd op leverweefsel van muizen en niet-menselijke primaten die geïnjecteerd werden met rAAV5-hFIX tot een dosis van $2,3 \times 10^{14}$ gk/kg lichaamsgewicht, een dosis die ongeveer 10-maal hoger is dan de klinische dosis bij de mens. De verkregen DNA-sequenties van de rAAV5-hFIX-vector betroffen nagenoeg uitsluitend episomale vormen die niet geïntegreerd waren in het gastheer-DNA. De resterende kleine hoeveelheid geïntegreerd DNA van rAAV5-hFIX was over het hele gastheergenoom verdeeld, zonder voorkeur voor integratie in genen die in verband gebracht worden met de tussenkomst van maligne transformatie bij de mens (zie rubriek 4.4 Risico op maligniteit als gevolg van vectorintegratie).

Carcinogeen potentieel

Er zijn geen specifieke studies met betrekking tot het carcinogeen potentieel uitgevoerd met etranacogen dezaparovec.

Hoewel er geen volledig geschikte diermodellen bestaan om het tumorigene en carcinogene potentieel van etranacogen dezaparovec bij de mens te onderzoeken, wijzen de toxicologische gegevens niet op een risico op tumorigeniciteit.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Er zijn geen specifieke studies naar de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit met embryofoetale en vruchtbaarheidsevaluaties uitgevoerd met etranacogen dezaparovec, aangezien de patiëntenpopulatie voor de behandeling met Hemgenix vooral uit mannen bestaat. Het risico op kiembaantransmissie na toediening van $2,3 \times 10^{14}$ gk/kg lichaamsgewicht rAAV5-hFIX, een dosis die ongeveer 10 keer hoger is dan de aanbevolen dosis bij de mens, is onderzocht bij muizen. Toediening van rAAV5-hFIX leidde tot opspoorbaar vector-DNA in de voortplantingsorganen en het sperma van mannelijke dieren. Als die muizen 6 dagen na de behandeling paarden met naïeve vrouwtjesdieren, werd er echter geen DNA van de rAAV5-hFIX-vector teruggevonden in de vrouwelijke voortplantingsweefsels of in het nageslacht, wat erop wijst dat er geen paternale kiembaantransmissie plaatsvond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Polysorbaat 20
Kaliumchloride
Kaliumfosfaat
Natriumchloride
Natriumfosfaat
Zoutzuur (voor aanpassing van de pH)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

Na verdunning

Na verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (zie rubriek 6.6) mag Hemgenix in de infuuszak en beschermd tegen licht bewaard worden bij 15 °C - 25 °C. De dosis van etranacogen dezaparvec moet echter binnen 24 uur na bereiding van de dosis toegediend worden aan de patiënt.

De stabiliteit na verdunning is getest met infuuszakken van polyethyleen/polypropyleen (PE/PP)-copolymeer, zonder polyvinylchloride (PVC) met een oplossing voor injectie van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Verdunnen voor gebruik.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 ml oplossing in een injectieflacon van type I-glas met een stop (van chloorbutylrubber) en een flip-offdop van aluminium.

Hemgenix wordt geleverd in een flacon van 10 ml.

Het totale aantal flacons in elke afgewerkte verpakking komt overeen met de vereiste dosering voor elke patiënt afzonderlijk, afhankelijk van het lichaamsgewicht, en staat op de verpakking vermeld.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voorzorgen die moeten worden genomen vóór gebruik of toediening van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat genetisch gewijzigde organismen (GMO's).

Tijdens de bereiding en toediening van etranacogen dezaparvec moeten persoonlijke beschermingsmiddelen, waaronder handschoenen, een veiligheidsbril, beschermende kleding en een masker, gedragen worden.

Bereiding van etranacogen dezaparvec vóór toediening

1. Gebruik aseptische technieken tijdens de bereiding en toediening van etranacogen dezaparvec.
2. Gebruik de flacon(s) met etranacogen dezaparvec slechts een maal (wegwerpflacon(s)).
3. Controleer de vereiste dosis van etranacogen dezaparvec aan de hand van het lichaamsgewicht van de patiënt. Het totale aantal flacons in elke afgewerkte verpakking komt overeen met de vereiste dosering voor elke patiënt afzonderlijk, afhankelijk van het lichaamsgewicht.
4. Etranacogen dezaparvec moet voor toediening verdund worden met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.
 - Verwijder het volume van de berekende dosis van Hemgenix (in ml) uit de infuuszak(ken) met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie van 500 ml. Het te verwijderen volume zal afhankelijk zijn van het lichaamsgewicht van de patiënt.
 - o Verwijder voor patiënten met een lichaamsgewicht <120 kg het volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie dat overeenkomt met de volledige dosis van Hemgenix (in ml) uit één infuuszak van 500 ml.
 - o Verwijder voor patiënten met een lichaamsgewicht ≥120 kg het volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie dat overeenkomt met de volledige dosis van Hemgenix (in ml) uit twee infuuszakken van 500 ml, door uit elke infuuszak van 500 ml de helft van het volume te verwijderen.
 - Voeg vervolgens de vereiste dosis van etranacogen dezaparvec toe aan de infuuszak(ken) zodat het totale volume van elke infuuszak weer 500 ml is.
5. Voeg de dosis van Hemgenix rechtstreeks toe aan de oplossing voor injectie met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride. Voeg de dosis van Hemgenix tijdens het verdunnen niet aan de lucht in de infuuszak toe.
6. Keer de infuuszak(ken) voorzichtig minstens 3 keer om om de oplossing te mengen en ervoor te zorgen dat het verdunde product gelijkmatig verdeeld is.
7. Om schuimvorming te vermijden:
 - Schud niet met de flacon(s) met etranacogen dezaparvec of met de bereide infuuszak(ken).
 - Gebruik geen filternaalden tijdens de bereiding van etranacogen dezaparvec.
8. Om het risico op morsen en/of aerosolvorming te verminderen, moet(en) de infuuszak(ken) bij levering aangesloten zijn op een infuusslang die gevuld is met een steriele oplossing voor injectie van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%).
9. De infuusslang die gevuld is met een steriele oplossing voor injectie van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) moet verbonden worden met de hoofdlijn van het intraveneus infuus, die voor het gebruik eveneens gespoeld moet worden met een steriele oplossing voor injectie van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%).
10. Gebruik alleen een oplossing voor injectie van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), want de stabiliteit van etranacogen dezaparvec met andere oplossingen en verdunningsmiddelen is niet aangetoond.
11. Dien de verdunde oplossing met etranacogen dezaparvec niet samen met andere producten via dezelfde intraveneuze lijn toe.
12. Gebruik geen centrale lijn of poort.

Toediening

13. Het verdunde etranacogen dezaparvec moet visueel gecontroleerd worden voor toediening. Het verdunde etranacogen dezaparvec moet een heldere, kleurloze oplossing zijn. Als de infuuszak deeltjes, troebelingen of verkleuring vertoont, mag etranacogen dezaparvec niet gebruikt worden.

14. Gebruik het product na verdunning zo snel mogelijk. De bewaartijd van het verdunde product die vermeld staat in rubriek 6.3, mag niet overschreden worden.
15. Gebruik een geïntegreerde (in-line) filter van 0,2 µm van polyethersulfon (PES).
16. De verdunde oplossing van etranacogen dezaparvovec moet door een aparte intraveneuze infuuslijn in een perifere ader toegediend worden via een perifere veneuze katheter.
17. Bij infusie van de oplossing met etranacogen dezaparvovec moet(en) de infusiesnelheid/snelheden die in rubriek 4.2 vermeld staa(t)(n), strikt gevolgd worden. De toediening moet voltooid worden binnen ≤24 uur na bereiding van de dosis (zie rubriek 4.2).
18. Als de volledige inhoud van de infuuszak(ken) toegediend is, moet de infuuslijn met dezelfde infusiesnelheid gespoeld worden met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om er zeker van te zijn dat al het etranacogen dezaparvovec toegediend is.

Te nemen maatregelen in het geval van accidentele blootstelling

In het geval van accidentele blootstelling moeten de plaatselijke richtlijnen voor farmaceutisch afval gevolgd worden.

- In het geval van accidentele blootstelling van de ogen moeten de ogen onmiddellijk gedurende 15 minuten gespoeld worden met water. Gebruik geen alcoholoplossing.
- In het geval van een prikaccident moet het bloeden van de wond bevorderd worden en moet de zone van de injectie goed met water en zeep gewassen worden.
- In het geval van accidentele blootstelling van de huid moet de getroffen zone gedurende minstens 15 minuten grondig met water en zeep gereinigd worden. Gebruik geen alcoholoplossing.
- In het geval van accidentele inhalatie moet de persoon in de buitenlucht gebracht worden.
- In het geval van accidentele blootstelling van de mond moet de mond overvloedig met water gespoeld worden.
- In al die gevallen is daarna een medische controle vereist.

Werkbladen en materialen die mogelijk in contact geweest zijn met etranacogen dezaparvovec moeten na gebruik ontsmet worden met een geschikt ontsmettingsmiddel met een viricide werking (bv. een ontsmettingsmiddel dat chloor afgeeft, zoals hypochloriet met 0,1% beschikbaar chloor (1.000 ppm)).

Voorzorgen die moeten worden genomen voor de verwijdering van het geneesmiddel

Al het ongebruikte geneesmiddel en wegwerpmateriaal dat mogelijk in contact gekomen is met Hemgenix (vast en vloeibaar afval) moet verwijderd worden overeenkomstig lokale voorschriften voor farmaceutisch afval.

Zorgverleners moeten advies krijgen over de correcte behandeling van afvalmateriaal afkomstig van gecontamineerde medische hulpmiddelen tijdens het gebruik van Hemgenix.

Werkbladen en materialen die mogelijk in contact geweest zijn met etranacogen dezaparvovec moeten na gebruik ontsmet worden met een geschikt ontsmettingsmiddel met een viricide werking (bv. een ontsmettingsmiddel dat chloor afgeeft, zoals hypochloriet met 0,1% beschikbaar chloor (1.000 ppm)) en vervolgens geautoclaveerd worden indien mogelijk.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring GmbH
35041 Marburg
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1715/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Duitsland

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat Hemgenix in elke lidstaat wordt gelanceerd, moet de vergunninghouder met de nationale bevoegde autoriteiten overeenstemming bereiken over de inhoud en de vorm van het educatieve programma.

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in elke lidstaat waar Hemgenix in de handel wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers die Hemgenix naar verwachting zullen voorschrijven, gebruiken of toezien op de toediening ervan, toegang hebben tot de volgende educatieve pakketten of deze ontvangen. Deze pakketten zullen in de plaatselijke taal worden vertaald om ervoor te zorgen dat artsen en patiënten de voorgestelde beperkende maatregelen begrijpen:

- Voorlichtingsmateriaal voor artsen
- Informatiepakket voor patiënten

Het voorlichtingsmateriaal voor artsen bestaat uit:

- Handleiding voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- De samenvatting van de productkenmerken
- De handleiding voor de patiënt/verzorger
- De patiëntenkaart

Het informatiepakket voor patiënten bestaat uit:

- De handleiding voor de patiënt/verzorger
- De patiëntenkaart
- De bijsluiter voor de patiënt

De kernboodschappen in de handleiding voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

- Om de patiënt te informeren over het belangrijke geïdentificeerde risico op hepatotoxiciteit en het belangrijke potentiële risico op horizontale en kiembaantransmissie, de ontwikkeling van Factor IX-remmers, maligniteit in verband met vectorgenoomintegratie, trombo-embolie, en details over hoe deze risico's geminimaliseerd kunnen worden.
- Voordat een beslissing wordt genomen over de behandeling, moet de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg de risico's, voordelen en onzekerheden van Hemgenix met de patiënt bespreken wanneer Hemgenix als behandelingsoptie wordt voorgesteld, waaronder:
 - Dat voor het gebruik van Hemgenix in sommige gevallen toediening van corticosteroïden vereist is ter behandeling van de leverschade die dit geneesmiddel mogelijk kan veroorzaken. Dit vereist adequate monitoring van de leverfunctie van patiënten en het vermijden van gelijktijdig gebruik van hepatotoxische medicatie of middelen, om het risico op hepatotoxiciteit en een mogelijk verminderd therapeutisch effect van Hemgenix te minimaliseren.
 - Dat grote hoeveelheden reeds bestaande neutraliserende anti-AAV5-antilichamen de werkzaamheid van Hemgenix-therapie kunnen verminderen; patiënten moeten vóór de behandeling met Hemgenix worden beoordeeld op de titer van reeds bestaande neutraliserende anti-AAV5-antilichamen.
 - Dat er een mogelijkheid bestaat dat men niet reageert op een behandeling met Hemgenix. Patiënten die geen respons hebben op de behandeling, zijn nog steeds blootgesteld aan de langetermijnrisico's.
 - Dat het effect van de behandeling op de lange termijn niet kan worden voorspeld.
 - Dat er geen plannen zouden zijn om het geneesmiddel opnieuw toe te dienen aan patiënten zonder respons of bij wie de respons is afgelopen.
 - Dat de patiënten moeten worden getest op factor IX-remmers om de ontwikkeling van factor IX-remmers te controleren
 - Patiënten herinneren aan het belang om zich in te schrijven in een register voor de follow-up van langetermijneffecten.
 - De beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet de handleiding voor de patiënt en de patiëntenkaart aan de patiënt verstrekken.

De kernboodschappen in de handleiding voor patiënten/verzorgers:

- Het belang van het volledig begrijpen van de voordelen en risico's van behandeling met Hemgenix, wat er bekend is en nog niet bekend is over de langetermijneffecten op het gebied van zowel veiligheid als werkzaamheid.
- Daarom zal de arts voordat een beslissing wordt genomen over de behandeling het volgende bespreken met de patiënt:
 - Dat voor het gebruik van Hemgenix in sommige gevallen gelijktijdige toediening van corticosteroiden vereist is ter behandeling van de leverschade die dit geneesmiddel mogelijk kan veroorzaken, en dat de arts zich ervan verzekert dat de patiënten beschikbaar zijn voor regelmatig bloedonderzoek om de respons op Hemgenix te controleren en de gezondheid van de lever te beoordelen. Patiënten dienen de arts te informeren over het huidige gebruik van corticosteroiden of andere immunosuppressiva. Indien de patiënt geen corticosteroiden mag nemen, kan de arts alternatieve geneesmiddelen aanbevelen om leverproblemen te behandelen.
 - Dat een hoge reeds bestaande immuniteit tegen de vector de werkzaamheid van Hemgenix-therapie kan verminderen; van patiënten wordt verwacht dat ze vóór de behandeling met Hemgenix worden beoordeeld op de titer van reeds bestaande neutraliserende anti-AAV5-antilichamen.
 - Dat niet alle patiënten voordeel hebben van een behandeling met Hemgenix. Patiënten die geen respons hebben op de behandeling, zijn nog steeds blootgesteld aan de langetermijnrisico's.
 - Details over hoe het belangrijke potentiële risico op horizontale en kiembaantransmissie, de ontwikkeling van factor IX-remmers, maligniteit in verband met vectorgenoomintegratie, en trombo-embolie kunnen worden herkend en geminimaliseerd door periodieke monitoring, zoals geadviseerd door artsen, waaronder dat:
 - De patiënt onmiddellijk een arts moet raadplegen bij symptomen die op een trombo-embolie wijzen.
 - Mannelijke patiënten met voortplantingspotentieel of hun vrouwelijke partners moeten een barrière-anticonceptie gebruiken gedurende een jaar na toediening van Hemgenix.
 - Dat Hemgenix een virale vectorcomponent bevat en dat dit in verband kan worden gebracht met een verhoogd risico op het ontstaan van maligne tumoren. Regelmatige controle van de lever gedurende minstens 5 jaar na behandeling met Hemgenix is vereist bij patiënten met bestaande risicofactoren voor hepatocellulair carcinoom.
 - Patiënten mogen geen bloed, sperma, organen, weefsels of cellen voor transplantatie doneren.
 - Dat de patiënt een patiëntenkaart krijgt die telkens wanneer de patiënt een medische afspraak heeft, dient te worden getoond aan elke arts of verpleegkundige.
 - Het belang om deel te nemen aan het patiëntenregister voor langdurige surveillance van 15 jaar.

De kernboodschappen van de patiëntenkaart:

- Deze kaart dient om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te informeren dat de patiënt Hemgenix heeft gekregen voor hemofilie B.
- De patiënt dient bij elke afspraak de patiëntenkaart aan de arts of verpleegkundige te laten zien.
- De patiënt dient onmiddellijk een arts te raadplegen bij symptomen die op een trombo-embolie wijzen.
- De patiënt dient regelmatig bloedonderzoek en onderzoeken te ondergaan, zoals voorgeschreven door hun arts.
- De kaart dient beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te waarschuwen dat de patiënt waarschijnlijk een behandeling met corticosteroiden ondergaat ter minimalisatie van het risico op hepatotoxiciteit door Hemgenix.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van etranacogen dezaparvovec verder te bepalen bij volwassen patiënten met ernstige en matig ernstige hemofilie B (congenitale factor IX-deficiëntie) zonder een voorgeschiedenis van factor IX-remmers, moet de vergunninghouder het definitieve analyserapport van een studie uit een register indienen, volgens een overeengekomen protocol.	31 december 2044

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a(4) van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid van etranacogen dezaparvovec te bevestigen bij volwassen patiënten met ernstige en matig ernstige hemofilie B (congenitale factor IX-deficiëntie) zonder een voorgeschiedenis van factor IX-remmers, moet de vergunninghouder de definitieve resultaten indienen, waaronder 5 jaar follow-up van de hoofdstudie CT-AMT-061-01.	30 juni 2024
Om de werkzaamheid en veiligheid van etranacogen dezaparvovec te bevestigen bij volwassen patiënten met ernstige en matig ernstige hemofilie B (congenitale factor IX-deficiëntie) zonder een voorgeschiedenis van factor IX-remmers, moet de vergunninghouder de definitieve resultaten (gegevens over 5 jaar) van hoofdstudie CT-AMT-061-02 met 54 proefpersonen indienen.	31 oktober 2025
Om de werkzaamheid en veiligheid van etranacogen dezaparvovec te bevestigen bij volwassen patiënten met ernstige en matig ernstige hemofilie B (congenitale factor IX-deficiëntie) zonder een voorgeschiedenis van factor IX-remmers, ongeacht de baseline anti-AAV5 neutraliserende antilichaamtiter, moet de vergunninghouder het tussentijdse analyserapport van de 1-jarige follow-up indienen nadat de eerste 50 proefpersonen zijn ingeschreven in studie CSL222_4001.	31 december 2026

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Hemgenix 1×10^{13} genoomkopieën/ml concentraat voor oplossing voor infusie
etranacogen dezaparovec

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml van etranacogen dezaparovec bevat 1×10^{13} genoomkopieën.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, polysorbaat 20, kaliumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumchloride, natriumwaterstoffosfaat, zoutzuur (voor aanpassing van de pH), water voor injecties. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

Flacon van 10 ml x (aantal flacons om aan de patiënt toe te dienen).

Patiëntspecifieke verpakking die een voldoende hoeveelheid flacons bevat om elke patiënt te behandelen

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmalig gebruik

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik na verdunning

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat genetisch gewijzigde organismen.
Verwijderen overeenkomstig de plaatselijke richtlijnen voor farmaceutisch afval.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring GmbH
35041 Marburg
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1715/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACONETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Hemgenix 1×10^{13} genoomkopieën/ml steriel concentraat
etranacogen dezaparvovec
Intraveneus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

10 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Hemgenix 1 x 10¹³ genoomkopieën/ml concentraat voor oplossing voor infusie etranacogen dezaparvovec

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Uw arts zal u een patiëntenkaart geven. Lees deze aandachtig en volg de instructies.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Hemgenix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Hemgenix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Hemgenix en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Hemgenix is een product voor genterapie dat de werkzame stof etranacogen dezaparvovec bevat. Een product voor genterapie levert een gen af in het lichaam om een genetisch defect te verhelpen.

Hemgenix wordt gebruikt als behandeling voor ernstige en matig ernstige hemofilie B (een aangeboren tekort aan factor IX) bij volwassen patiënten die nu of in het verleden geen remmers (neutraliserende antilichamen (ook antistoffen genoemd, stoffen die uw lichaam maakt om u te beschermen tegen ziektes)) tegen het factor IX-eiwit hebben of hadden.

Mensen met hemofilie B worden geboren met een gewijzigde vorm van het gen dat nodig is om factor IX aan te maken, een noodzakelijk eiwit om bloed te doen stollen en bloedingen te stoppen. Mensen met hemofilie B hebben te lage concentraties van factor IX en zijn vatbaar voor inwendige en uitwendige bloedingen.

Hoe werkt Hemgenix?

De werkzame stof in Hemgenix is gebaseerd op een virus dat geen ziekte veroorzaakt bij de mens. Dat virus is gewijzigd zodat het zich niet in het lichaam kan verspreiden maar wel een kopie van het factor IX-gen kan afgeven aan de levercellen. Daardoor kan de lever het factor IX-eiwit aanmaken en stijgen de concentraties van werkende factor IX in het bloed. Dat bevordert de normale bloedstolling en voorkomt of vermindert bloedingen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een actieve infectie die acuut is (kortdurend), of chronisch (langdurig) en niet onder controle is met geneesmiddelen.
- Uw lever werkt niet goed als gevolg van gevorderde leverfibrose (littekenvorming en verdikking van het weefsel) of levercirrose (littekenvorming als gevolg van langdurige leverbeschadiging).

Als een van de bovenstaande punten voor u geldig is, of als u dit niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts voordat u Hemgenix krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Voor de behandeling met Hemgenix

Uw arts zal meerdere tests uitvoeren **voor** u met Hemgenix behandeld wordt.

Bloedtests naar antilichamen

Uw arts zal bloedtests uitvoeren om de aanwezigheid van bepaalde antilichamen (eiwitten) na te gaan voor u met Hemgenix behandeld wordt, waaronder:

- Bloedtests om te controleren of uw bloed antilichamen bevat die gericht zijn tegen het menselijke factor IX-eiwit (factor IX-remmers).
Als u positief test voor die antilichamen, zal ongeveer 2 weken later nog een test uitgevoerd worden. Als zowel de eerste test als de controletest positief zijn, zult u de behandeling met Hemgenix niet krijgen.
- Bloedtests om te controleren hoeveel antilichamen uw bloed bevat die gericht zijn tegen het type van virus dat gebruikt wordt om Hemgenix te maken, kunnen ook worden uitgevoerd.

Leverfunctie

Om te bepalen of dit geneesmiddel geschikt is voor u, zal uw arts voor u start met de behandeling met Hemgenix de toestand van uw lever controleren en volgende tests uitvoeren:

- Bloedtests om de concentratie van leverenzymen in uw bloed te bepalen
- Echografie van de lever
- Elastografie om na te gaan of uw lever littekenvorming of verdikking vertoont.

Tijdens of kort na de infusie met Hemgenix

Uw arts zal u **tijdens of kort na** de infusie met Hemgenix controleren.

Met het infuus samenhangende reacties

Tijdens of kort na de infusie (het infuus) met Hemgenix kunnen er met de infusie samenhangende bijwerkingen optreden. Uw arts zal u controleren tijdens de infusie met Hemgenix en gedurende minstens 3 uur nadat u Hemgenix gekregen heeft.

- Een lijst van de klachten van dergelijke bijwerkingen vindt u in rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'. Als u tijdens of kort na de infusie deze of andere bijwerkingen ervaart, licht dan **onmiddellijk** uw arts of verpleegkundige in.
- Afhankelijk van uw klachten kan uw infusie vertraagd of onderbroken worden. Als de infusie stopgezet wordt, kan die met een tragere snelheid hervat worden als de reactie op het infuus verdwenen is. Uw arts kan ook overwegen om u corticosteroïden (medicijnen die ontstekingen en

allergische reacties minder erg maken, zoals prednisolon of prednison) toe te dienen om de reactie op het infuus te behandelen.

Na de behandeling met Hemgenix

Na de behandeling met Hemgenix zal uw arts uw gezondheid blijven controleren. Het is **belangrijk** dat u **het schema voor deze bloedonderzoeken** met uw arts bespreekt, zodat ze indien nodig kunnen worden uitgevoerd.

Leverenzymen

Hemgenix zal een reactie van uw immuunsysteem (afweer van uw lichaam, die zorgt voor bescherming tegen ziektes) opwekken die kan leiden tot een verhoogde concentratie in uw bloed van bepaalde leverenzymen, transaminasen genoemd (transaminitis). Uw arts zal de waarden van uw leverenzymen regelmatig controleren om er zeker van te zijn dat het geneesmiddel goed werkt:

- Na uw behandeling met Hemgenix zult u gedurende minstens de eerste 3 maanden elke week een bloedtest ondergaan om de waarden van uw leverenzymen te controleren.
 - Als de concentratie van uw leverenzymen stijgt, is het mogelijk dat u vaker bloedtests moet ondergaan om die waarden te controleren, tot ze weer normaal zijn. Het zou kunnen dat u ook een ander geneesmiddel (corticosteroiden – medicijnen die ontstekingen en allergische reacties minder erg maken) moet innemen om die bijwerkingen te behandelen.
 - Uw arts kan ook extra tests uitvoeren om andere oorzaken voor de stijging van uw leverenzymen uit te sluiten, indien nodig in samenspraak met een arts die gespecialiseerd is in leverziekten.
- Vanaf 4 maanden tot een jaar na uw behandeling met Hemgenix zal uw arts de bloedtests voor leverenzymen om de drie maanden uitvoeren om de toestand van uw lever te blijven controleren. In het tweede jaar na uw behandeling met Hemgenix zal uw arts uw leverenzymen halfjaarlijks controleren. Na het tweede jaar na uw behandeling met Hemgenix zal uw arts uw leverenzymen gedurende minstens 5 jaar jaarlijks controleren.

Factor IX-concentraties

Uw arts zal uw factor IX-concentraties regelmatig controleren om na te gaan of de behandeling met Hemgenix geslaagd is.

- Na uw behandeling met Hemgenix zult u gedurende minstens de eerste 3 maanden elke week een bloedtest ondergaan om uw factor IX-concentraties te controleren.
- Vanaf 4 maanden tot 1 jaar na uw behandeling met Hemgenix zal uw arts die tests om de drie maanden uitvoeren om uw concentratie van factor IX te blijven controleren. In het tweede jaar na uw behandeling met Hemgenix zal uw arts uw factor IX-concentraties halfjaarlijks controleren. Daarna zal uw arts die gedurende minstens 5 jaar na uw behandeling met Hemgenix jaarlijks controleren.
- Als uw leverenzymen stijgen of als u een ander geneesmiddel moet innemen (zoals corticosteroiden - medicijnen die ontstekingen en allergische reacties minder erg maken), zult u vaker bloedtests ondergaan om uw factor IX-concentraties te controleren, tot de waarden van uw leverenzymen weer normaal zijn of u met het aanvullende geneesmiddel stopt.

Gebruik van andere behandelingen voor hemofilie

Bespreek na uw behandeling met Hemgenix met uw arts of en wanneer u andere behandelingen voor hemofilie moet stopzetten en om een behandelingsplan op te stellen in het geval van een heelkundige ingreep, trauma, bloedingen of een procedure die het risico op bloeding kan verhogen. Het is erg belangrijk dat u de controletests en bezoeken aan uw arts blijft afleggen om na te gaan of u andere behandelingen nodig heeft voor uw hemofilie.

Ongewone bloedstolling (trombo-embolie = een bloedpropje dat zich in een bloedvat vormt, losraakt en door de bloedbaan wordt gedragen en een ander bloedvat kan blokkeren)

Na de behandeling met Hemgenix kan de concentratie van uw factor IX-eiwit stijgen. Bij sommige patiënten kan dat een tijd lang boven de normale waarden stijgen.

- Ongewoon verhoogde concentraties van factor IX kunnen tot een ongewone bloedstolling leiden, met een hoger risico op bloedpropjes, zoals in de longen (longembolie) of in een bloedvat in het been (veneuze (in de ader) of arteriële (in de slagader) trombose (bloedpropje dat vastzit)). Dat theoretische risico is laag ten opzichte van dat van gezonde personen als gevolg van uw aangeboren stoornis in het stollingsproces.
- U kunt een risico lopen op ongewone bloedpropjes als u bestaande problemen heeft met uw hart en bloedvaten (zoals een voorgeschiedenis van hartziekte (cardiovasculaire aandoening), dikke en stijve slagaders (arteriosclerose), een hoge bloeddruk (hypertensie)), of als u suikerziekte (diabetes) heeft of ouder dan 50 jaar bent.
- Uw arts zal uw bloed regelmatig controleren op afwijkende concentraties van factor IX, vooral als u na de behandeling met Hemgenix verder uw routinebehandeling met factor IX krijgt om een bloeding te voorkomen (substitutiebehandeling met factor IX) (zie ook rubriek 3 ‘Hoe wordt dit middel toegediend?’).
- Raadpleeg onmiddellijk uw arts als u verschijnselen opmerkt van ongewone stolling, zoals een plotse pijn in de borstkas, kortademigheid, plotse spierzwakte, gevoelsverlies en/of evenwichtsverlies, verminderde alertheid, spraakproblemen of zwelling in een of beide benen.

Vermijd bloeddonaties en donaties voor transplantaties

De werkzame stof in Hemgenix kan tijdelijk uitgescheiden worden via uw bloed, sperma, moedermelk, urine of uitwerpselen, een proces dat ‘shedding’ genoemd wordt (zie ook rubriek 2 ‘Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid’).

Om ervoor te zorgen dat mensen zonder hemofilie B niet blootgesteld worden aan DNA van Hemgenix via het proces van shedding in uw lichaam en/of sperma, zult u na uw behandeling met Hemgenix geen bloed, sperma, organen, weefsels of cellen voor transplantatie mogen doneren.

Patiënten met een gestoorde afweer of patiënten met hiv (virus waar u aids van kunt krijgen) of een andere infectie

Als u problemen heeft met uw afweer oftewel uw immuunsysteem (immunogecompromitteerd bent), een behandeling ondergaat of zult ondergaan die uw immuunsysteem onderdrukt, een hiv-infectie heeft of een andere nieuwe of recente infectie, zal uw arts beslissen of u Hemgenix mag krijgen.

Neutraliserende antilichamen tegen factor IX-eiwitten (factor IX-remmers)

Neutraliserende antilichamen tegen factor IX-eiwitten kunnen de werking van Hemgenix belemmeren. Uw arts kan uw bloed controleren op die antilichamen als uw bloedingen niet onder controle zijn of als u opnieuw bloedingen krijgt nadat u Hemgenix gekregen heeft (zie ook rubriek 3 ‘Hoe wordt dit middel toegediend?’).

Opnieuw gentherapie krijgen in de toekomst

Nadat u Hemgenix gekregen heeft, zal uw immuunsysteem antilichamen aanmaken tegen het kapsel van de AAV-vector (drager van het geneesmiddel). Het is nog niet bekend of en onder welke voorwaarden de behandeling met Hemgenix herhaald mag worden. Het is ook nog niet bekend of en onder welke voorwaarden een volgend gebruik van een andere gentherapie mogelijk zal zijn.

Mogelijk risico op kwaadaardige ziekte met Hemgenix

- Hemgenix komt terecht in uw levercellen en mogelijk komt het terecht in het DNA van de levercellen of van andere lichaamscellen. Als gevolg daarvan zou Hemgenix kunnen bijdragen aan het risico op kanker, zoals leverkanker (hepatocellulair carcinoom). Hoewel daar in de klinische studies tot nu toe geen bewijs voor is, blijft dat mogelijk gezien de aard van het geneesmiddel. U moet dat dus met uw arts bespreken.
- Als u een patiënt bent met bestaande risicofactoren voor hepatocellulair carcinoom (als u bij voorbeeld leverfibrose heeft (littekenvorming en verdikking van de lever), of hepatitis B, hepatitis C, leververvetting (niet-alcoholische leververvetting (NAFLD)), of als u te veel alcohol drinkt), zal uw arts de toestand van uw lever op lange termijn gedurende minstens 5 jaar na toediening van Hemgenix regelmatig (bv. jaarlijks) controleren en de volgende tests uitvoeren:
 - Jaarlijkse echografie van de lever en
 - Jaarlijkse bloedtest om stijgingen van het zogeheten alfafoetoproteïne op te sporen.
- Na de behandeling met Hemgenix wordt van u verwacht dat u deelneemt aan een opvolgstudie die als doel heeft de veiligheid van de behandeling op lange termijn gedurende 15 jaar na te gaan, te evalueren hoe goed het blijft werken en eventuele bijwerkingen van de behandeling te bestuderen. Als u kanker krijgt, kan uw arts een monster van uw tumor (biopt) nemen om na te gaan of Hemgenix in het DNA van de cellen geïntegreerd is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Hemgenix werd niet onderzocht bij kinderen of jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Hemgenix nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

Als u medicatie gebruikt waarvan bekend is dat het schadelijk is voor de lever (hepatotoxische medicatie), kan uw arts beslissen dat u met die medicatie moet stoppen om Hemgenix te kunnen krijgen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Hemgenix bij vrouwen met hemofilie B.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt.

- De behandeling met Hemgenix wordt niet aanbevolen voor vrouwen die zwanger kunnen worden. Het is nog niet bekend of Hemgenix veilig gebruikt kan worden bij die patiënten, want de effecten op de zwangerschap en het ongeboren kind zijn niet bekend.
- Hemgenix mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt. Het is niet bekend of dit geneesmiddel schadelijk kan zijn voor uw ongeboren baby als het toegediend wordt tijdens uw zwangerschap.
- Hemgenix mag niet worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding. Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Gebruik van een voorbehoedsmiddel om een zwangerschap bij uw partner te vermijden gedurende een bepaalde periode

Als een mannelijke patiënt behandeld is met Hemgenix, moeten de patiënt en zijn vrouwelijke partner gedurende 12 maanden een doeltreffend middel gebruiken om een zwangerschap te vermijden (bijvoorbeeld een barrièremethode zoals een condoom of een pessarium). Dat is om het theoretische risico te vermijden dat het factor IX-gen van de behandeling met Hemgenix van de vader overgedragen wordt op een kind, met onbekende gevolgen. Om dezelfde reden mogen mannelijke patiënten geen sperma doneren. Bespreek met uw arts welke voorbehoedsmiddelen geschikt zijn.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Hemgenix heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Kort na de infusie met Hemgenix is melding gemaakt van duizeligheid, vermoeidheid en hoofdpijn. Als u daar last van heeft, moet u voorzichtig zijn tot u er zeker van bent dat Hemgenix uw rijvaardigheid of vermogen om machines te gebruiken niet beïnvloedt. Spreek hierover met uw arts.

Hemgenix bevat natrium en kalium

- Dit middel bevat 35,2 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per flacon. Dit komt overeen met 1,8% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.
- Dit middel bevat kalium, minder dan 1 mmol (39 mg) per flacon, dat wil zeggen in wezen 'kaliumvrij'.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Hemgenix zal in het ziekenhuis aan u toegediend worden onder leiding van een arts die ervaren en opgeleid is in de behandeling van uw aandoening, hemofilie B.

U zult Hemgenix **slechts een keer** krijgen via een trage infusie (infuus) in een ader. Meestal duurt het 1 tot 2 uur voor het infuus toegediend is.

Uw arts zal aan de hand van uw lichaamsgewicht de juiste dosis voor u bepalen.

Stopzetting van de behandeling met lichaamsvreemde factor IX

- Na de infusie met Hemgenix kan het meerdere weken duren voor uw bloedingen beter onder controle zijn, en het is mogelijk dat u de eerste weken na de infusie met Hemgenix moet doorgaan met uw substitutiebehandeling met lichaamsvreemde factor IX.
- Uw arts zal de factor IX-activiteit in uw bloed regelmatig controleren, namelijk wekelijks gedurende minstens 3 maanden en daarna met regelmatige tussenpozen, en zal beslissen of en wanneer u uw behandeling met lichaamsvreemde factor IX moet krijgen, verminderen of stopzetten (zie rubriek 2).

Heeft u nog vragen over het gebruik van Hemgenix? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen in klinische studies met Hemgenix.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten)

- Hoofdpijn

- Stijging van bepaalde leverenzymen in het bloed (verhoogd alanineaminotransferase)
- Stijging van bepaalde leverenzymen in het bloed (verhoogd aspartaataminotransferase)
- Griepachtige ziekte
- Stijging van de concentratie van C-reactief proteïne, een ontstekingsmarker
- Reactie op het infuus (allergische reacties (overgevoeligheid), reactie op de plaats van het infuus, duizeligheid, jeukende ogen (pruritus), rood worden van de huid (blozen), pijn in de bovenbuik, jeukende huiduitslag (urticaria), ongemak in de borstkas en koorts)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten)

- Duizeligheid
- Misselijkheid
- Vermoeidheid
- Zich algemeen onwel voelen (malaise)
- Verhoogde bloedspiegels van bilirubine, een geel afbraakproduct van de rode bloedcellen
- Verhoogde bloedspiegels van creatinekinase, een enzym (eiwit) dat vooral in het hart, de hersenen en de skeletspieren zit

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in Aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de flacon en de doos na EXP.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C) Niet in de vriezer bewaren.

Flacons bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Verdunnen voor gebruik.

Na verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie mag Hemgenix gedurende maximaal 24 uur nadat de dosis is bereid in de infuuszak en beschermd tegen licht bewaard worden bij 15 °C - 25 °C.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat het deeltjes bevat, of dat het troebel of verkleurd is.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof is etranacogen dezaparvovec. Elke ml van etranacogen dezaparvovec bevat 1×10^{13} genoomkopieën (gk)/ml.
- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn sucrose, polysorbaat 20, kaliumchloride, kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumchloride, natriumwaterstoffosfaat, zoutzuur (voor aanpassing van de pH), water voor injecties (zie ook rubriek 2 'Hemgenix bevat natrium en kalium').

Dit geneesmiddel bevat genetisch gewijzigde organismen.

Hoe ziet Hemgenix eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Hemgenix is een concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Hemgenix is een heldere, kleurloze oplossing.

Hemgenix wordt geleverd in een flacon met 10 ml etranacogen dezaparvovec.

Het totale aantal flacons in een verpakking komt overeen met de vereiste dosering voor elke patiënt afzonderlijk afhankelijk van het lichaamsgewicht, en staat op de verpakking vermeld.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Česká republika

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

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Danmark

CSL Behring ApS
Tlf: +45 4520 1420

Nederland

CSL Behring BV
Tel: +31 85 111 96 00

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Eesti

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Polska

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

España

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

France

CSL Behring SA
Tél: +33 1 53 58 54 00

România

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

Hrvatska

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

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Lietuva

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom (Northern Ireland)

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Aan dit geneesmiddel is “voorwaardelijk goedkeuring” verleend.
Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.
Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ten minste elk jaar nieuwe informatie over dit geneesmiddel beoordelen en deze bijsluiter zal indien nodig worden bijgewerkt.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Belangrijk: Gelieve voor het gebruik de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) te raadplegen.

Voorzorgen die moeten worden genomen vóór gebruik of toediening van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat genetisch gewijzigde organismen (GMO's).

Tijdens de bereiding en toediening van etranacogen dezaparvovec moeten persoonlijke beschermingsmiddelen, waaronder handschoenen, een veiligheidsbril, beschermende kleding en een masker, gedragen worden.

Bereiding van etranacogen dezaparvovec vóór toediening

1. Gebruik aseptische technieken tijdens de bereiding en toediening van etranacogen dezaparvovec.
2. Gebruik de flacon(s) met etranacogen dezaparvovec slechts een maal (wegwerpflacon(s)).
3. Controleer de vereiste dosis van etranacogen dezaparvovec aan de hand van het lichaamsgewicht van de patiënt. Het totale aantal flacons in elke afgewerkte verpakking komt overeen met de vereiste dosering voor elke patiënt afzonderlijk, afhankelijk van het lichaamsgewicht.
4. Etranacogen dezaparvovec moet voor toediening verdund worden met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.
 - Verwijder het volume van de berekende dosis van Hemgenix (in ml) uit de infuuszak(ken) met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie van 500 ml. Het te verwijderen volume zal afhankelijk zijn van het lichaamsgewicht van de patiënt.
 - o Verwijder voor patiënten met een lichaamsgewicht <120 kg het volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie dat overeenkomt met de volledige dosis van Hemgenix (in ml) uit één infuuszak van 500 ml.
 - o Verwijder voor patiënten met een lichaamsgewicht ≥120 kg het volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie dat overeenkomt met de volledige dosis van Hemgenix (in ml) uit twee infuuszakken van 500 ml, door uit elke infuuszak van 500 ml de helft van het volume te verwijderen.
 - Voeg vervolgens de vereiste dosis van Hemgenix toe aan de infuuszak(ken) zodat het totale volume van elke infuuszak weer 500 ml is.
5. Voeg de dosis van Hemgenix rechtstreeks toe aan de oplossing voor injectie met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride. Voeg de dosis van Hemgenix tijdens het verdunnen niet aan de lucht in de infuuszak toe.
6. Keer de infuuszak(ken) voorzichtig minstens 3 keer om om de oplossing te mengen en ervoor te zorgen dat het verdunde product gelijkmatig verdeeld is.
7. Om schuimvorming te vermijden:
 - Schud niet met de flacon(s) met etranacogen dezaparvovec of met de bereide infuuszak(ken).
 - Gebruik geen filternaalden tijdens de bereiding van etranacogen dezaparvovec.
8. Om het risico op morsen en/of aerosolvorming te verminderen, moet(en) de infuuszak(ken) bij levering aangesloten zijn op een infuusslang die voorgevuld is met een steriele oplossing voor injectie van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%).
9. De infuusslang die voorgevuld is met een steriele oplossing voor injectie van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) moet verbonden worden met de hoofdlijn van het intraveneus infuus, die voor het gebruik eveneens gespoeld moet worden met een steriele oplossing voor injectie van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%).
10. Gebruik alleen een oplossing voor injectie van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), want de stabiliteit van etranacogen dezaparvovec met andere oplossingen en verdunningsmiddelen is niet aangetoond.
11. Dien de verdunde oplossing met etranacogen dezaparvovec niet samen met andere producten via dezelfde intraveneuze lijn toe.
12. Gebruik geen centrale lijn of poort.

Toediening

13. Het verdunde etranacogen dezaparvovec moet visueel gecontroleerd worden voor toediening. Het verdunde etranacogen dezaparvovec moet een heldere, kleurloze oplossing zijn. Als de infuuszak deeltjes, troebelingen of verkleuring vertoont, mag etranacogen dezaparvovec niet gebruikt worden.
14. Gebruik het product na verdunning zo snel mogelijk. De bewaartijd van het verdunde product die vermeld staat in rubriek 6.3 van de SPC, mag niet overschreden worden.
15. Gebruik een geïntegreerde (in-line) filter van 0,2 µm van polyethersulfon (PES).

16. De verdunde oplossing van etranacogen dezaparovec moet door een aparte intraveneuze infuuslijn in een perifere ader toegediend worden via een perifere veneuze katheter.
17. Bij infusie van de oplossing met etranacogen dezaparovec moet(en) de infusiesnelheid/snelheden die in rubriek 4.2 van de SPC vermeld staa(t)(n), strikt gevolgd worden. De toediening moet voltooid worden binnen ≤ 24 uur na bereiding van de dosis (zie rubriek 4.2 in de SPC).
18. Als de volledige inhoud van de infuuszak(ken) toegediend is, moet de infuuslijn met dezelfde infusiesnelheid gespoeld worden met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om er zeker van te zijn dat al het etranacogen dezaparovec toegediend is.

Te nemen maatregelen in het geval van accidentele blootstelling

In het geval van accidentele blootstelling moeten de plaatselijke richtlijnen voor farmaceutisch afval gevolgd worden.

- In het geval van accidentele blootstelling van de ogen moeten de ogen onmiddellijk gedurende 15 minuten gespoeld worden met water. Gebruik geen alcoholoplossing.
- In het geval van een prikaccident moet het bloeden van de wond bevorderd worden en moet de zone van de injectie goed met water en zeep gewassen worden.
- In het geval van accidentele blootstelling van de huid moet de getroffen zone gedurende minstens 15 minuten grondig met water en zeep gereinigd worden. Gebruik geen alcoholoplossing.
- In het geval van accidentele inhalatie moet de persoon in de buitenlucht gebracht worden.
- In het geval van accidentele blootstelling van de mond moet de mond overvloedig met water gespoeld worden.
- In al die gevallen is daarna een medische controle vereist.

Werkbladen en materialen die mogelijk in contact geweest zijn met etranacogen dezaparovec moeten na gebruik ontsmet worden met een geschikt ontsmettingsmiddel met een viricide werking (bv. een ontsmettingsmiddel dat chloor afgeeft, zoals hypochloriet met 0,1% beschikbaar chloor (1.000 ppm)).

Voorzorgen die moeten worden genomen voor de verwijdering van het geneesmiddel

Al het ongebruikte geneesmiddel en wegwerpmateriaal dat mogelijk in contact gekomen is met Hemgenix (vast en vloeibaar afval) moet verwijderd worden overeenkomstig lokale voorschriften voor farmaceutisch afval. Het risico op een schadelijk effect op de gezondheid van de mens na accidentele blootstelling aan Hemgenix en de risico's voor de omgeving worden echter verwaarloosbaar geacht. Zorgverleners moeten advies krijgen over de correcte behandeling van afvalmateriaal afkomstig van gecontamineerde medische hulpmiddelen tijdens het gebruik van Hemgenix.

Werkbladen en materialen die mogelijk in contact geweest zijn met etranacogen dezaparovec moeten na gebruik ontsmet worden met een geschikt ontsmettingsmiddel met een viricide werking (bv. een ontsmettingsmiddel dat chloor afgeeft zoals hypochloriet met 0,1% beschikbaar chloor (1.000 ppm)) en vervolgens geautoclaveerd worden indien mogelijk.

ANNEX IV

CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING TOT VERLENEN VAN DE VOORWAARDELIJKE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

• Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het voorwaardelijk in de handel brengen kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.