

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Hemgenix 1×10^{13} genomkopier/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Etranakogendezaparvovek er et genterapeutisk legemiddel som uttrykker den humane koagulasjonsfaktor IX. Det er en ikke-replikerende, rekombinant adenoassosiert virus serotype 5 (AAV5)-basert vektor som inneholder et kodonoptimalisert cDNA av human koagulasjonsfaktor IX variant R338L (FIX-Padua)-genet under kontroll av en leverspesifikk promotor (LP1). Etranakogendezaparvovek blir fremstilt i insektceller ved rekombinant DNA-teknologi.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hver ml etranakogendezaparvovek inneholder 1×10^{13} genomkopier (gc).

Hvert hetteglass inneholder et opptrekkbart volum på 10 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, som inneholder totalt 1×10^{14} genomkopier.

Det totale antallet hetteglass i hver pakning tilsvarer den nødvendige dosen til hver individuelle pasient, basert på pasientens kroppsvekt (se pkt. 4.2 og 6.5).

Hjelpstoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 35,2 mg natrium per hetteglass (3,52 mg/ml).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Hemgenix er indisert til behandling av alvorlig og moderat alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX-mangel) hos voksne pasienter uten faktor IX-hemmere i historikken.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal innledes under tilsyn av en lege med erfaring i behandling av hemofili og/eller blødningsforstyrrelser. Dette legemidlet bør administreres i en setting der personale og utstyr for behandling av infusjonsrelaterte reaksjoner er umiddelbart tilgjengelig (se pkt. 4.4 og 4.8).

Hemgenix skal bare administreres til pasienter som har påvist at de ikke har faktor IX-hemmere. Hvis pasienten tester positivt på human faktor IX-hemmer, skal ny test utføres innen cirka 2 uker. Hvis både første og andre test er positiv, skal pasienten ikke behandles med Hemgenix.

Før administrering av Hemgenix skal det i tillegg utføres baselinetesting av leverfunksjon og en undersøkelse av eksisterende titre av nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer (se pkt. 4.4).

Dosering

Anbefalt dose av Hemgenix er en enkeltdose på 2×10^{13} gc/kg kroppsvekt, som tilsvarer 2 ml/kg kroppsvekt, administrert som en intravenøs infusjon etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (se pkt. 4.2 nedenfor og pkt. 6.6).

Hemgenix kan administreres kun én gang.

Seponering av profylakse med eksogen human faktor IX

Effekten av behandling med etranakogendezaparvovek kan inntre flere uker etter at dosen er gitt (se pkt. 5.1). Det kan derfor være nødvendig med hemostatisk støttebehandling med eksogen human faktor IX de første ukene etter infusjonen med etranakogendezaparvovek, for å oppnå et tilstrekkelig nivå av faktor IX de første dagene etter behandling. Etter administrering anbefales overvåking av faktor IX-aktiviteten (f.eks. ukentlig i 3 måneder) for å følge pasientens respons på etranakogendezaparvovek.

Ved bruk av en in vitro ett-trinns koagulasjonsanalyse basert på aktivert partiell tromboplastintid (aPTT), for å bestemme faktor IX-aktivitet i pasientens blodprøver, kan resultatet for faktor IX-aktivitet i plasma påvirkes av både type aPTT-reagens og referansestandard som brukes i analysen. Det er viktig å ta dette i betraktning hvis man bytter laboratorium og/eller reagensene som brukes i analysen (se pkt. 4.4). Det anbefales derfor å bruke samme analyse og reagenser for å overvåke faktor IX-aktivitet over tid.

Hvis faktor IX-aktiviteten i plasma ikke blir høyere, blir redusert, eller blødning oppstår igjen eller ikke kontrolleres, anbefales testing for faktor IX-hemmere etter administrering, i tillegg til testing av faktor IX-aktivitet.

Spesielle populasjoner

Eldre populasjon

Det anbefales ingen dosejustering hos eldre pasienter. Det er begrensede tilgjengelige data for pasienter som er 65 år eller eldre (se pkt. 5.1).

Nedsatt nyrefunksjon

Det anbefales ingen dosejustering hos pasienter som har nedsatt nyrefunksjon, uansett grad.

Sikkerhet og effekt av etranakogendezaparvovek hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og terminal nyresykdom har ikke vært studert (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det anbefales ingen dosejustering hos pasienter med leversykdommer (se pkt. 4.3 og 5.2).

Sikkerhet og effekt av etranakogendezaparvovek hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke vært studert. Etranakogendezaparvovek er kontraindisert hos pasienter med akutte eller ukontrollerte kroniske leverinfeksjoner, eller hos pasienter med avansert leverfibrose eller cirrhose (se pkt. 4.3). Dette legemidlet anbefales ikke brukt hos pasienter med andre betydelige leversykdommer (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med hiv

Det anbefales ingen dosejustering hos hiv-positive pasienter. Det er begrensede tilgjengelige data for pasienter med kontrollert hiv-infeksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av etranakogendezaparvovek hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt studert. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Hemgenix blir administrert som en enkelt intravenøs infusjon etter at den nødvendige dosen er fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning. Etranakogendezaparvovek skal ikke administreres som en intravenøs støtdose eller bolus.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Infusjonshastighet

Det fortynnete preparatet bør administreres i en konstant infusjonshastighet på 500 ml/time (8 ml/min).

- Ved en eventuell infusjonsreaksjon under administrering skal infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen stanses i henhold til pasientens tolerabilitet. Hvis infusjonen stanses, kan den startes igjen i lavere hastighet når infusjonsreaksjonen er gått tilbake (se pkt. 4.4).
- Hvis infusjonshastigheten må reduseres, eller infusjonen stanses og startes igjen, skal oppløsningen av etranakogendezaparvovek infunderes i løpet av holdbarhetstiden til fortynnet etranakogendezaparvovek, dvs. i løpet av 24 timer etter dosetilberedning (se pkt. 6.3).

For detaljerte instruksjoner om tilberedning, håndtering, tiltak ved utilsiktet eksponering samt destruksjon av Hemgenix, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

Aktive infeksjoner, enten akutte eller ukontrollert kroniske.

Pasienter med kjent avansert leverfibrose eller cirrhose (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Oppstart av behandling med Hemgenix

Pasienter med eksisterende antistoffer mot AAV5-vektorkapsid

Før behandling med Hemgenix skal det undersøkes om pasienten har titre av eksisterende nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer.

Eksisterende nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer over et titer på 1:678 kan hemme transgenekspressjon ved ønsket terapeutisk nivå og kan derved redusere effekten av Hemgenix.

Det er begrensede data for pasienter med nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer over 1:678. Hos 1 pasient som deltok i den kliniske studien og som hadde titre av eksisterende nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer på 1:3212, ble ingen faktor IX-ekspressjon observert, og det var nødvendig å gjenoppta profylakse med eksogen faktor IX (se pkt. 5.1).

I de kliniske studiene på etranakogendezaparvovek ble det vist at hos pasientundergruppen med et titer av påvisbare eksisterende anti-AAV5-antistoffer på opptil 1:678, var gjennomsnittsnivået av faktor IX-aktivitet innenfor samme område, men numerisk lavere enn for pasientundergruppen som ikke hadde påvisbare eksisterende nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer. Men begge pasientgrupper, med og uten påvisbare eksisterende nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer, hadde bedre hemostatisk beskyttelse sammenlignet med standard faktor IX-profylakse etter administrering av etranakogendezaparvovek (se pkt. 5.1).

Leverfunksjon ved baseline

Før behandling med Hemgenix skal pasientens levertransaminaser måles, og det skal foretas ultralydundersøkelse og elastografi av lever. Dette omfatter:

- Enzymtesting (alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT), alkalisk fosfatase (ALP) og totalbilirubin). ALAT skal testes senest 3 måneder før behandling, og ALAT-testing skal gjentas minst én gang før administrering av Hemgenix for å fastslå pasientens ALAT ved baseline.
- Ultralydundersøkelse og elastografi av leveren senest 6 måneder før Hemgenix administreres.

Ved radiologisk påviste leveravvik og/eller vedvarende forhøyede leverenzymmer anbefales konsultasjon med en hepatolog for å vurdere hvorvidt behandling med Hemgenix er egnet (se informasjon nedenfor om leverfunksjon og overvåking av faktor IX).

Infusjonsrelaterte reaksjoner – Under og rett etter Hemgenix-infusjon

Infusjonsreaksjoner, inkludert overfølsomhetsreaksjoner og anafylaksi, er mulig (se pkt. 4.8). Gjennom hele infusjonen og i minst 3 timer etter avsluttet infusjon bør pasienten overvåkes nøye med tanke på infusjonsreaksjoner.

Den anbefalte infusjonshastigheten som er oppgitt under pkt. 4.2, bør følges med tanke på pasientens tolerabilitet.

Ved mistanke om en infusjonsreaksjon skal infusjonshastigheten reduseres eller infusjonen stanses (se pkt. 4.2). Basert på en klinisk vurdering kan behandling med et kortikosteroid eller antihistamin vurderes ved en infusjonsreaksjon.

Overvåking etter behandling med Hemgenix

Levertoksisitet

Intravenøs administrering av en leverrettet AAV-vektor kan potensielt føre til forhøyede levertransaminaser (transaminitt). Transaminitt antas å skyldes immunmediert skade på transduerte hepatocytter og kan redusere den terapeutiske effekten av genterapien.

I kliniske studier på etranakogendezaparvovek ble det observert asymptomatisk og hovedsakelig lett forhøyede levertransaminaser, oftest de første 3 månedene etter administrering av etranakogendezaparvovek. Forhøyede transaminaser gikk enten tilbake spontant eller med kortikosteroidbehandling (se pkt. 4.8).

For å redusere risikoen for potensiell levertoksisitet bør pasientens levertransaminaser måles, og det bør tas ultralyd og elastografi av leveren før behandling (se pkt. 4.2). Etter administrering av Hemgenix bør transaminaser overvåkes nøye, f.eks. ukentlig i minst 3 måneder. En kortikosteriodkur med nedtrapping bør vurderes ved eventuell ALAT-økning til over øvre normalgrense eller til det dobbelte av pasientens baselin nivå, i tillegg til undersøkelser av human faktor IX-aktivitet (se pkt. 4.4 «Leverfunksjon og overvåking av faktor IX»). Hos alle pasienter som utvikler forhøyede leverenzymmer, anbefales oppfølging med regelmessig måling av transaminaser inntil leverenzymnivået går tilbake til baselineverdi.

Sikkerheten til etranakogendezaparvovek hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, inkludert cirrhose, alvorlig leverfibrose (f.eks. som tyder på eller tilsvarende sykdomsfase 3 iht. METAVIR [Meta-

analysis of Histological Data in Viral Hepatitis] eller en score på ≥ 9 k ved leverelastografi (FibroScan), eller ukontrollert hepatitt B og C, er ikke studert (se pkt. 4.3 og 5.2).

Faktor IX-analyser

Resultatene fra testing av faktor IX-aktivitet er lavere ved måling med CSA (chromogenic substrate assay) enn med OSA (one-stage clotting assay).

I kliniske studier var faktor IX-aktiviteten etter administrering lavere når den ble målt med CSA, med et gjennomsnittsforskjell for faktor IX-aktivitet for CSA og OSA i området 0,408 til 0,547 (se pkt. 5.1).

Leverfunksjon og overvåking av faktor IX

De første 3 månedene etter administrering av Hemgenix er formålet med overvåking av leverfunksjon og faktor IX-aktivitet å oppdage forhøyet ALAT, som kan være ledsaget av redusert faktor IX-aktivitet og som kan indikere behov for kortikosteroidbehandling (se pkt. 4.2 og 4.8). Når det har gått mer enn 3 måneder fra administrering, er overvåking av lever og faktor IX ment som en rutinemessig undersøkelse av henholdsvis leverhelse og blødningsrisiko.

Før administrering av Hemgenix bør det gjøres en baselinevurdering av leverhelse (inkludert leverfunksjonsprøver fra siste 3 måneder og nylig fibrosevurdering ved bruk av enten avbildningsmetoder, som ultralydelastografi, eller laboratorieprøver, fra siste 6 måneder). Det bør gjøres minst to ALAT-målinger før administrering, eller tas et gjennomsnitt av tidligere ALAT-målinger (for eksempel fra siste 4 måneder) for å bestemme pasientens ALAT-nivå ved baseline. Det anbefales å gjøre en tverrfaglig vurdering av leverfunksjonen, f.eks. ved konsultasjon med hepatolog, for å kunne justere overvåkingen av pasientens individuelle tilstand på best mulig måte.

Det anbefales (når det er mulig) å bruke samme laboratorium for levertesting ved baseline og over tid, spesielt innenfor tidsrammen det tas beslutning om evt. kortikosteroidbehandling, for å minimere variabilitet som skyldes bytte av laboratorium.

Etter administrering bør pasientens ALAT-nivå og faktor IX-aktivitet overvåkes i henhold til tabell 1. Som en hjelp til å tolke ALAT-resultatene bør ALAT-overvåking ledsages av overvåking av ASAT og kreatinfosfokinase (CPK). Da blir det enklere å utelukke alternative årsaker til forhøyet ALAT (inkludert potensielt levertoksiske legemidler eller substanser, alkoholforbruk eller anstrengende trening). Avhengig av pasientens forhøyede ALAT kan kortikosteroidbehandling være indisert (se Kortikosteroidbehandling). Ukentlig måling anbefales, samt som klinisk indisert under nedtrapping av kortikosteroid.

Behandlerne bør forsikre seg om at pasienten kan møte til hyppige målinger av leverparametre og faktor IX-aktivitet etter administrering.

Tabell 1: Overvåking av leverfunksjon og faktor IX-aktivitet

	Målinger	Tidsramme	Målefrekvens^a
Før administrering	Leverfunksjonsprøver	Innen 3 måneder før infusjon	Baselinemåling
	Nylig fibrosevurdering	Innen 6 måneder før infusjon	
Etter administrering	ALAT ^b og faktor IX-aktivitet	Første 3 måneder	Ukentlig

		Måned 4 til 12 (år 1)	Hver 3. måned
		År 2	<ul style="list-style-type: none"> • Hver 6. måned for pasienter med faktor IX-aktivitet > 5 IE/dl (se Faktor IX-analyser) • Vurder hyppigere målinger hos pasienter med faktor IX-aktivitet ≤ 5 IE/dl, og vurder stabiliteten til faktor IX-nivået samt tegn på blødning.
		Etter år 2	<ul style="list-style-type: none"> • Hver 12. måned for pasienter med faktor IX-aktivitet > 5 IE/dl (se Faktor IX-analyser) • Vurder hyppigere målinger hos pasienter med faktor IX-aktivitet ≤ 5 IE/dl, og vurder stabiliteten til faktor IX-nivået samt tegn på blødning.

^a Ukentlig måling anbefales, samt som klinisk indisert under nedtrapping av kortikosteroid. Justering av målingshyppigheten kan også være indisert, avhengig av den individuelle situasjon.

^b ALAT-overvåking bør ledsages av overvåking av ASAT og CPK for å utelukke alternative årsaker til forhøyet ALAT (inkludert potensielt levertoksiske medikamenter eller substanser, alkoholforbruk eller anstrengende trening).

Hvis en pasient gjenopptar profylaktisk bruk av faktor IX-konsentrater/hemostatiske midler for hemostasekontroll, skal man vurdere overvåking og behandling i samsvar med instruksjonene for disse midlene. En årlig helsejekk bør omfatte leverfunksjonsprøver.

Kortikosteroidbehandling

En immunrespons på AAV5-kapsidprotein vil oppstå etter administrering av etranakogendezaparvovek. Det kan i noen tilfeller føre til forhøyede levertransaminaser (transaminitt) (se ovenfor og pkt. 4.8). Ved forhøyet ALAT-nivå til over øvre normalgrense eller til det dobbelte av pasientens baselinenivå de første 3 månedene etter administrering, bør kortikosteroidbehandling vurderes for å dempe immunresponsen, f.eks. oppstart med peroral prednisolon eller prednison 60 mg/dag (se tabell 2).

Det anbefales også å vurdere mulige alternative årsaker til ALAT-økningen, inkludert administrering av potensielt levertoksiske legemidler eller substanser, alkoholforbruk eller anstrengende trening. Gjentatt testing av ALAT-nivået innen 24 til 48 timer, og hvis det er klinisk indisert, bør det utføres ytterligere tester for å utelukke alternative etiologier.

Tabell 2. Anbefalt prednisolonbehandling som respons på ALAT-økning:

Tidslinje	Peroral dose av prednisolon (mg/dag)*
Uke 1	60
Uke 2	40
Uke 3	30
Uke 4	30

Vedlikeholdsdose inntil ALAT-nivå er tilbake på baselinenivå	20
Trapp ned dosen når baselinenivå er nådd	Reduser den daglige dosen med 5 mg/uke

*Legemidler som er ekvivalente med prednisolon kan også brukes. Kombinasjon av immunsuppressive midler eller annen immunsuppressiv behandling kan også vurderes hvis behandling med prednisolon ikke er vellykket eller er kontraindisert (se pkt. 4.5). Det anbefales også å gjøre en tverrfaglig vurdering, inkludert konsultasjon med hepatolog, for å oppnå en best mulig justering av kortikosteroidequivivalenten samt overvåking av pasientens individuelle tilstand.

Risiko for tromboemboliske hendelser

Sammenlignet med den generelle populasjonen har pasienter med hemofili B redusert risiko for tromboemboliske hendelser (f.eks. lungeemboli eller dyp venetrombose) på grunn av en medfødt feil i koagulasjonskaskaden. Reduksjon av symptomer på hemofili B gjennom gjenoppretting av faktor IX-aktivitet, kan utsette pasienten for en mulig risiko for tromboembolisme, slik den er i den generelle populasjonen uten hemofili.

Hos pasienter med hemofili B som har eksisterende risikofaktorer for tromboemboliske hendelser, som historikk med kardiovaskulær eller kardiometabolsk sykdom, arteriosklerose, hypertensjon, diabetes, høy alder, kan den potensielle risikoen for tromboembolisme være høyere.

I de kliniske studiene på etranakogendezaparvovek ble det ikke rapportert behandlingsrelaterte tromboemboliske hendelser (se pkt. 5.1). Det ble heller ikke observert suprafysiologiske nivåer av faktor IX-aktivitet.

Antikonsepsjon på grunn av mulig spredning av transgent DNA i sæd

Mannlige pasienter skal informeres om at de selv eller kvinnelige partnere som kan få barn, må bruke antikonsepsjon (se pkt. 4.6).

Blod-, organ-, vevs- og celledonasjon

Pasienter behandlet med Hemgenix skal ikke gi blod, organer, vev og celler til transplantasjon. Denne informasjonen er angitt i pakningsvedlegget som skal gis til pasienten etter behandlingen.

Immunkompromitterte pasienter

Ingen immunkompromitterte pasienter, inkludert pasienter som har fått immunsuppressiv behandling de siste 30 dagene før infusjon av etranakogendezaparvovek, ble opptatt i kliniske studier på etranakogendezaparvovek. Sikkerhet og effekt av dette legemidlet hos disse pasientene har ennå ikke blitt fastslått. Bruk hos immunkompromitterte pasienter må være basert på medisinsk skjønn, der pasientens generelle helse og muligheten for bruk av kortikosteroid etter behandling med etranakogendezaparvovek, er tatt i betraktning.

Hiv-positive pasienter

Det er begrensede tilgjengelig kliniske data for pasienter med kontrollert hiv-infeksjon som er behandlet med etranakogendezaparvovek (se pkt. 4.2 og 5.1).

Sikkerhet og effekt hos pasienter med hiv-infeksjon som ikke er kontrollert med anti-viral behandling, vist ved et CD4⁺-tall på $\leq 200/\mu\text{l}$, ble ikke fastslått i kliniske studier på etranakogendezaparvovek (se pkt. 4.3).

Pasienter med aktive eller ukontrollerte kroniske infeksjoner

Det er ingen klinisk erfaring med administrering av etranakogendezaparvovek hos pasienter med akutte infeksjoner (som akutte luftveisinfeksjoner eller akutt hepatitt) eller ukontrollerte kroniske infeksjoner (som aktiv kronisk hepatitt B). Det er mulig at slike akutte eller ukontrollerte infeksjoner kan påvirke responsen på Hemgenix og kan redusere effekten og/eller forårsake bivirkninger. Hos pasienter med slike infeksjoner, er behandling med Hemgenix kontraindisert (se pkt. 4.3). Hvis det er tegn og symptomer på akutte eller ukontrollerte aktive kroniske infeksjoner, må behandlingen med Hemgenix utsettes inntil infeksjonen er borte eller kontrollert.

Pasienter med faktor IX-hemmere og overvåking med tanke på utvikling av faktor IX-hemmer

Det er ingen klinisk erfaring med administrering av etranakogendezaparvovek hos pasienter som har eller har hatt faktor IX-hemmere. Det er ikke kjent hvorvidt eller i hvilken grad eksisterende faktor IX-hemmere kan påvirke sikkerhet eller effekt av Hemgenix. Hos pasienter med en historikk med faktor IX-hemmere er behandling med Hemgenix ikke indisert (se pkt. 4.1).

I de kliniske studiene på etranakogendezaparvovek var det ingen pasienter som hadde påvisbare faktor IX-hemmere ved baseline, og utvikling av hemmere av etranakogendezaparvovek ble ikke observert etter behandling (se pkt. 5.1).

Etter administrering av Hemgenix bør pasientene overvåkes ved bruk av hensiktsmessige kliniske undersøkelser og laboratorieprøver med tanke på utvikling av faktor IX-hemmere.

Bruk av faktor IX-konsentrater eller hemostatiske midler etter behandling med etranakogendezaparvovek

Etter administrering av etranakogendezaparvovek:

- Faktor IX-konsentrater/hemostatiske midler kan brukes ved eventuelle invasive prosedyrer, kirurgi, traume eller blødning, i samsvar med gjeldende retningslinjer for behandling av hemofili, og basert på pasientens nåværende nivå av faktor IX-aktivitet.
- Hvis pasientens nivå av faktor IX-aktivitet er konsekvent under 5 IE/dl og pasienten har hatt tilbakevendende spontane blødningsepisoder, bør legen vurdere bruk av faktor IX-konsentrater for å minimere slike episoder, i samsvar med gjeldende retningslinjer for behandling av hemofili. Aktuelle ledd bør behandles i samsvar med relevante retningslinjer for behandling.

Gjentatt behandling og innvirkning på AAV-mediert behandling

Det er foreløpig ikke kjent hvorvidt eller under hvilke betingelser behandling med Hemgenix kan gjentas, og i hvilken grad utviklede endogene kryssreagerende antistoffer kan interagere med kapsidet til AAV-vektorer brukt i annen genterapi, noe som potensielt kan påvirke behandlingseffekten (se pkt. 4.4 lenger ovenfor).

Risiko for malignitet på grunn av vektorintegrasjon

Integrasjonssteder ble analysert i leverprøver fra én pasient som ble behandlet med Hemgenix i kliniske studier. Prøvene ble tatt ett år etter administrering. Vektorintegrasjon i DNA i humant genom ble funnet i alle prøver.

Den kliniske relevansen av individuell integrasjon er i dag ikke kjent, men det er kjent at individuell integrasjon i det humane genom potensielt kan bidra til en risiko for malignitet.

I de kliniske studiene ble ingen malignitet observert i forbindelse med behandling med etranakogendezaparvovek (se pkt. 5.1 og 5.3). Hvis en malignitet skulle oppstå, skal behandlende lege kontakte innehaver av markedsføringstillatelsen for å få instruksjoner om prøvetaking fra pasienten med tanke på mulig undersøkelse av vektorintegrasjon og analyse av integrasjonssted.

Det anbefales at pasienter med eksisterende risikofaktorer for levercellekarsinom (som leverfibrose, hepatitt C eller B, ikke-alkoholisk fettlever) gjennomgår regelmessige ultralydundersøkelser av

leveren og jevnlig undersøkes med tanke på forhøyet alfa-fetoprotein (AFP) (f.eks. årlig) i minst 5 år etter administrering av Hemgenix (se også pkt. 4.3).

Langsiktig oppfølging

Det er forventet at pasientene opptas i en oppfølgingsstudie der man følger hemofilipasienter i 15 år, for å bekrefte langsiktig sikkerhet og effekt av genterapi med Hemgenix.

Natrium- og kaliuminnhold

Dette legemidlet inneholder 35,2 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 1,8 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per hetteglass, dvs. så godt som «kaliumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Før administrering av etranakogendezaparvovek skal pasientens legemiddelliste gjennomgås for å bestemme om annen samtidig behandling skal endres for å forebygge forventede interaksjoner, som er beskrevet i dette avsnittet.

Etter administrering av etranakogendezaparvovek, spesielt det første året, skal pasientens overvåkes med tanke på samtidige legemidler, og en eventuell endring av behandlingen av samtidige legemidler bør vurderes på bakgrunn av pasientens leverhelse og leverrisiko. Ved oppstart av et nytt legemiddel anbefales nøye overvåking av ALAT-nivå og nivå av faktor IX-aktivitet (f.eks. ukentlig til annenhver uke den første måneden) for å vurdere mulige effekter på begge nivåer.

Ingen *in vivo* interaksjonsstudier har blitt utført.

Levertoksiske legemidler eller substanser

Det er begrenset erfaring med bruk av dette legemidlet hos pasienter som bruker levertoksiske legemidler eller substanser. Sikkerhet og effekt av etranakogendezaparvovek under slike omstendigheter er ikke fastslått (se pkt. 4.4).

Før administrering av etranakogendezaparvovek til pasienter som bruker potensielt levertoksiske legemidler eller substanser (inkludert alkohol, potensielt levertoksiske urtepreparater og kosttilskudd), og også når det avgjøres om bruk av slike substanser kan aksepteres etter behandling med etranakogendezaparvovek, bør legen ta i betraktning at de kan redusere effekten av etranakogendezaparvovek og øke risikoen for mer alvorlige leverreaksjoner, spesielt det første året etter administrering av etranakogendezaparvovek (se pkt. 4.4).

Interaksjoner med substanser som kan redusere eller øke plasmakonsentrasjonen av kortikosteroider

Substanser som kan redusere eller øke plasmakonsentrasjonen av kortikosteroider (f.eks. substanser som inducerer eller hemmer cytokrom P450 3A4), kan redusere effekten eller øke bivirkningene av kortikosteroidbehandlingen (se pkt. 4.4).

Vaksiner

Før infusjon av etranakogendezaparvovek skal det sørges for at pasientens vaksinasjonsstatus er oppdatert. Det kan være nødvendig å endre pasientens vaksinasjonsplaner med tanke på samtidig immunmodulerende behandling (se pkt. 4.4). Levende vaksiner bør ikke administreres til pasienter som får immunmodulerende behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Det er ikke utført dedikerte dyrestudier på fertilitet/embryo-føtal utvikling for å fastslå om bruk hos kvinner som kan få barn eller er gravide, kan være skadelig for fosteret (teoretisk risiko for integrasjon av virusvektor i fosterceller gjennom vertikaloverføring).

Det er ikke tilgjengelige data og derfor ingen anbefalinger for hvor lenge fertile kvinner bør bruke antikonseptiva. Hemgenix anbefales derfor ikke hos fertile kvinner.

Bruk av antikonseptiva etter administrering til menn

I kliniske studier ble det i en forbigående periode påvist transgent DNA i sæd etter administrering av etranakogendezaparvovek (se pkt. 5.2).

I 12 måneder etter administrering av etranakogendezaparvovek må behandlede fertile menn og deres fertile kvinnelige partnere forebygge eller utsette graviditet ved bruk av barriereprevensjon.

For å minimere risikoen for overføring via sæd skal menn som er behandlet med Hemgenix, ikke donere sæd (se pkt. 4.4).

Graviditet

Det er ingen erfaring med bruk av dette legemidlet under graviditet. Det er ikke utført reproduksjonsstudier på dyr som har fått Hemgenix. Det er ukjent om dette legemidlet kan forårsake fosterskade hvis det blir gitt til en gravid kvinne, eller om det kan påvirke reproduksjonsevnen. Hemgenix skal ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ukjent om etranakogendezaparvovek blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Hemgenix skal ikke brukes under amming.

Fertilitet

Effekter på hanners fertilitet er undersøkt i dyrestudier med mus. Det ble ikke observert negativ innvirkning på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Infusjon av etranakogendezaparvovek kan ha en liten påvirkning på evnen til kjøre og bruke maskiner. På grunn av mulige bivirkninger, som forbigående svimmelhet, fatigue og hodepine som har oppstått rett etter administrering av etranakogendezaparvovek, bør pasientene rådes til være forsiktige med å kjøre bil og bruke maskiner inntil de er sikre på at dette legemidlet ikke påvirker dem negativt (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier på etranakogendezaparvovek var de hyppigst rapporterte bivirkningene hodepine (svært vanlig; 31,6 % av pasientene), forhøyet ALAT (svært vanlig; 22,8 % av pasientene), forhøyet ASAT (svært vanlig; 17,5 % av pasientene) og influensalignende sykdom (svært vanlig; 14 % av pasientene).

Bivirkningstabell

Tabell 3 viser en oversikt over bivirkninger fra kliniske studier på etranakogendezaparvovek med 57 pasienter. Bivirkningene er klassifisert iht. MedDRA organklassesystem og frekvens. Bivirkningene er oppgitt iht. følgende frekvenskategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvenskategori er bivirkninger presentert etter synkende frekvens.

Tabell 3. Bivirkninger fra kliniske studier på etranakogendezaparvovek

MedDRA organklassesystem (SOC)	Bivirkning (foretrukket term)	Frekvens per pasient
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige
	Svimmelhet	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Influensalignende sykdom	Svært vanlige
	Fatigue, malaise	Vanlige
Undersøkelser	Forhøyet alaninaminotransferase, forhøyet aspartataminotransferase, forhøyet C-reaktivt protein	Svært vanlige
	Forhøyet aspartataminotransferase, forhøyet blodkreatinfosfokinase, forhøyet blodbilirubin	Vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelatert reaksjon (overfølsomhet, reaksjon på infusjonsstedet, svimmelhet, øyepuritt, flushing, smerter i øvre abdomen, urticaria, ubehag i brystet, pyreksi)	Svært vanlige*

*Frekvens basert på sammenslåtte resultater for infusjonsrelaterte reaksjoner på lignende legemiddel. Individuelle infusjonsreaksjoner forekom hos 1 til 2 personer, med frekvens Vanlige (insidens på 1,8 til 3,5 %).

Avvikende leververdier

Tabell 4 beskriver avvikende leververdier etter administrering av Hemgenix. Forhøyet ALAT er ytterligere karakterisert fordi det kan være forbundet med redusert faktor IX-aktivitet og kan indikere behov for oppstart av kortikosteroidbehandling (se pkt. 4.4).

Tabell 4. Avvikende leververdier hos pasienter som har fått 2×10^{13} gc/kg kroppsvekt av etranakogendezaparvovek i kliniske studier

Forhøyede leververdier ^a	Antall pasienter (%) N = 57
Forhøyet 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 %)
Forhøyet 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 %)
Forhøyet bilirubin > ULN^b	14 (24,6 %)
> ULN – 1,5 x ULN ^c	12 (21,1 %)

Forkortelser: ULN = øvre normalgrense; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

^aHøyeste CTCAE-grad etter administrering er oppgitt

^bIkke alle pasienter med avvikende verdi > ULN nådde CTCAE grad 1 på grunn av forhøyet nivå ved baseline

^cCTCAE-grad 1

^dCTCAE-grad 2

^eCTCAE-grad 3

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

I de kliniske studiene på etranakogendezaparvovek ble infusjonsrelaterte reaksjoner av lett til moderat alvorlighetsgrad observert hos 7 av 57 (12,3 %) personer. Infusjonen ble midlertidig stanset hos 3 pasienter og ble gjenopptatt med lavere infusjonshastighet etter behandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider. Hos 1 pasient ble infusjonen stanset og ikke gjenopptatt (se pkt. 5.1).

Immunmediert transaminitt

I de kliniske studiene forekom den behandlingsrelaterte bivirkningen forhøyet ALAT hos 13 av 57 (22,8 %) pasienter. Forhøyet ALAT oppstod i tidsperioden fra dag 22 til 787 etter administrering. 9 av de 13 pasientene med forhøyet ALAT fikk en kortikosteroidkur med nedtrapping. Hos disse pasientene var gjennomsnittlig varighet av kortikosteroidbehandlingen 81,4 dager. 9 av de 13 pasientene med forhøyet ALAT fikk også forhøyet ASAT. Ingen tilfeller av den behandlingsrelaterte bivirkningen forhøyet ALAT var alvorlig, og i alle tilfeller gikk den tilbake innen 3 til 127 dager.

Immunogenitet

I de kliniske studiene på etranakogendezaparvovek ble det ikke observert utvikling av faktor IX-hemmer.

En forventet, vedvarende humoral immunrespons på det infunderte AAV5-kapsidet ble observert hos alle pasienter som var behandlet med etranakogendezaparvovek. Nivået av anti-AAV5-antistoffer økte til over øvre kvantifiseringsgrense på 1:8748 ved uke 3 etter administrering og forble over øvre kvantifiseringsgrense, målt ved måned 24 etter administrering.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen data fra kliniske studier er tilgjengelige når det gjelder overdosering av etranakogendezaparvovek.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: **ennå ikke tildelt**, ATC-kode: **ennå ikke tildelt**

Virkningsmekanisme

Etranakogendezaparvovek er et genterapeutisk legemiddel som er designet for å innføre en kopi av DNA-sekvensen som koder for human faktor IX, i hepatocytter, for å behandle den grunnleggende årsaken til sykdommen hemofili B. Etranakogendezaparvovek består av en kodonoptimalisert kodende DNA-sekvens av Gain-of-Function Padua-varianten av human faktor IX (hFIXco-Padua), under kontroll av den leverspesifikke promotoren LP1, innkapslet i en ikke-replikerende rekombinant adenoassosiert-virusvektor av serotype 5 (AAV5) (se pkt. 2.1).

Etter en enkelt intravenøs infusjon opptas etranakogendezaparvovek hovedsakelig i leverceller, der vektor-DNAet forblir nesten utelukkende i episomal form (se pkt. 5.3 nedenfor). Etter transduksjon styrer etranakogendezaparvovek langvarig leverspesifikk ekspresjon av faktor IX-Padua-proteinet. Som et resultat av dette eliminerer etranakogendezaparvovek delvis eller fullstendig mangelen på den sirkulerende prokoagulanten faktor IX hos pasienter med hemofili B.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av etranakogendezaparvovek ble undersøkt i 2 prospektive, åpne, enkeltdose, enkeltarmete fase 2b-studier som ble utført i USA og i en flernasjonale fase 3-studie som ble utført i USA, Storbritannia og EU. I begge studier ble det opptatt mannlige pasienter (kroppsvekt i området 58 til 169 kg) med moderat eller alvorlig hemofili B (≤ 2 % faktor IX-aktivitet; N=3 i fase 2b og N=54 i fase 3), som fikk en intravenøs enkeltdose av etranakogendezaparvovek på 2×10^{13} gc/kg kroppsvekt og som fikk oppfølging i 5 år.

I den pivotale fase 3-studien fullførte totalt N=54 mannlige pasienter, i alderen 19 til 75 år ved studieopptak (n=47 ≥ 18 år og < 65 år; n=7 ≥ 65 år) med moderat eller alvorlig hemofili B, en ≥ 6 -måneders innledningsfase med standard faktor IX-profylakse, og de fikk deretter en intravenøs enkeltdose av etranakogendezaparvovek. Pasientene møtte til jevnlig oppfølgingsbesøk etter administrering, og 53 av 54 pasienter fullførte minst 18 måneder med oppfølging. 1 pasient, som var 75 år ved screening, døde av kardiogent sjokk ved måned 15 etter administrering. Dette ble bekreftet som ikke behandlingsrelatert. De resterende 53 av de 54 pasientene fortsatte med oppfølging i opptil totalt 5 år etter administrering. Av disse fikk 1 pasient en deldose (10 %) av etranakogendezaparvovek på grunn av en infusjonsreaksjon under infusjon. Alle pasientene var på profylaktisk faktor IX-erstatningsterapi før administrering av etranakogendezaparvovek. Eksisterende nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer forekom hos 21 av 54 (38,9 %) pasienter ved baseline. Det primære effektmålet for fase 3-studien var å undersøke reduksjonen av årlig blødningsrate (ABR) mellom måned 7 og 18 etter administrering, dvs. etter etablering av stabil faktor IX-ekspresjon ved måned 6 etter administrering, sammenlignet med innledningsperioden med observasjon. For dette formålet tok man i betraktning alle blødningsepisoder, uavhengig av utprøvers evaluering. Effekteresultatene viste at etranakogendezaparvovek var overlegen med tanke på fortsatt rutinemessig faktor IX-profylakse (se tabell 5).

Tabell 5. Blødningsepisoder og årlig blødningsrate

Antall	≥ 6 -måneders innledningsperiode FAS (N=54)	7-18 måneder etter administrering FAS (N=54)	≥ 6 -måneders innledningsperiode (N=53) ^{***}	7-18 måneder etter administrering (N=53) ^{***}
Antall pasienter med blødninger	40 (74,1 %)	20 (37,0 %)	40 (75,5 %)	19 (35,8 %)
Antall pasienter med blødninger	14 (25,9 %)	34 (63,0 %)	13 (24,5 %)	34 (64,2 %)
Antall blødninger uansett type	136	54	136	49
Antall personår for blødningsepisoder	33,12	49,78		
Korrigert* ABR** (95 % KI) for blødning uansett type	4,19 (3,22, 5,45)	1,51 (0,81, 2,82)	3,89 (2,93, 5,16)	1,07 (0,63, 1,82)
ABR-reduksjon (fra innledningsperiode til etter behandling) 2-sidet 95 % Wald KI 1-sidet p-verdi ^{****}	-	64 % (36 %, 80 %) 0,0002		72 % (57 %, 83 %) p<0,0001
Antall pasienter med alvorlige blødninger	10 (18,5 %)	7 (13 %)	-	-

Antall pasienter med svært alvorlige blødninger	3 (5,6 %)	2 (3,7 %)	-	-
Korrigert ABR for spontane blødninger 1-sidet p-verdi	1,52	0,44 p=0,0034	-	-
Korrigert ABR for leddblødninger 1-sidet p-verdi	2,35	0,51 p<0,0001	-	-
Korrigert ABR for traumatiske blødninger 1-sidet p-verdi	2,09	0,62 p<0,0001	-	-

Forkortelser: ABR = årlig blødningsrate; FAS = fullt analysesett, inkludert alle 54 behandlede pasienter; KI = konfidensintervall

*Korrigert ABR: Korrigert ABR og sammenligning av ABR i innledningsperioden og i perioden etter behandling, ble estimert ved statistisk modellering (dvs. ved gjentatte målinger ved bruk av en negativ binomial regresjonsmodell med generaliserte estimeringsligninger, som var inkludert i det parede studiedesignet, med et offsetparameter for de forskjellige innsamlingsperiodene. Behandlingsperioden ble inkludert som et kategorisk kovariat.).

** ABR ble målt fra måned 7 til måned 18 etter infusjon av etranakogendezaparovvek, der denne perioden representerte steady-state faktor IX-ekspresjon fra transgenet.

*** Populasjonsdataene omfatter alle behandlede pasienter, bortsett fra 1 pasient som hadde et titer av eksisterende nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer på 1:3212, og som ikke responderte på behandlingen, dvs. som ikke viste faktor IX-ekspresjon og -aktivitet etter behandling.

**** 1-sidet p-verdi $\leq 0,025$ for etter behandling/innledning < 1 ble ansett som statistisk signifikant.

Etter en enkelt dose av etranakogendezaparovvek ble det observert klinisk relevant økning i faktor IX-aktivitet, målt ved den ett-trinns (aPTT-baserte) analysen (se tabell 6). Faktor IX-aktivitet ble også målt ved en kromogen analyse, og resultatene var lavere enn i den ett-trinns (aPTT-baserte) analysen, med gjennomsnittlig forhold for faktor IX-aktivitet mellom kromogen og ett-trinn analyse, i området fra 0,408 til 0,547 fra måned 6 til måned 24 etter administrering.

Tabell 6. Ukontaminert² faktor IX-aktivitet ved 6, 12, 18 og 24 måneder (FAS; ett-trinns (aPTT-basert) analyse)

	Baseline ¹ (N=54) ²	6 måneder etter administrering (N=51) ²	12 måneder etter administrering (N=50) ^{2#}	18 måneder etter administrering (N=50) ²	24 måneder etter administrering ⁵ (N=50) ²
Gjennomsnittlig % (SD)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,40)	36,66 (18,96)
Median % (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)
Endring fra baseline	n.a.	36,18 (2,432)	38,81 (2,442)	34,31 (2,444)	34,13 (2,325)
Minste kvadraters gjennomsnitt 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 % KI 1-sidet p-verdi ⁴					

Forkortelser: aPTT = aktivert partiell tromboplastintid; KI = konfidensintervall; FAS = fullt analysesett inkludert alle 54 behandlede pasienter; max = maksimum; min = minimum; n.a. = not applicable/ikke anvendelig; SD = standardavvik; SE = standardfeil.

¹Baseline: baseline faktor IX-aktivitet ble estimert på bakgrunn av alvorlighetsgraden av hemofili B i pasientens historikk, dokumentert i kasusrapportskjemaet. Hvis pasienten hadde dokumentert alvorlig faktor IX-mangel

(plasmanivå av faktor IX < 1 %), ble baselinenivå av faktor IX-aktivitet registrert som 1 %. Hvis pasienten hadde dokumentert moderat alvorlig faktor IX-mangel (plasmanivå av faktor IX ≥ 1 % og ≤ 2 %), ble baselinenivå av faktor IX-aktivitet registrert som 2 %.

²Ukontaminert: blodprøver som ble tatt innenfor 5 halveringstider til eksogen faktor IX etter bruk, ble ekskludert. Både dato og tidspunkt for bruk av eksogen faktor IX og blodprøvetaking ble tatt i betraktning ved bestemmelse av eventuell kontaminering. For pasienter med null ukontaminerte verdier, bestemt ved et sentrallaboratorium etter behandling, ble endring fra baseline registrert som null ved denne analysen, og verdiene ved baseline og etter baseline ble registrert som like. Baseline faktor IX ble estimert på bakgrunn av alvorlighetsgraden av hemofili B i pasientens historikk, dokumentert i kasusrapportskjemaet. FAS inkluderte 1 pasient som fikk bare 10 % av den planlagte dosen, 1 pasient som døde ved måned 15 etter administrering av en ikke-relatert samtidig sykdom, 1 pasient som hadde et titer på 1:3212 for eksisterende nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer og som ikke responderte på behandlingen, og 1 pasient med kontaminering med eksogen faktor IX. Populasjonsdataene omfattet altså 54 til 50 pasienter med ukontaminerte prøver.

³Minste kvadraters gjennomsnitt (SE): gjennomsnitt av gjentatte målinger ved bruk av en lineær blandet modell med visitt som et kategorisk kovariat.

⁴1-sidet p-verdi $\leq 0,025$ for verdier etter behandling som var høyere enn ved baseline, ble ansett som statistisk signifikant.

⁵For måned 24 ble data basert på en ad-hoc-analyse og p-verdien ble ikke korrigert for multiplisitet.

Begynnende ekspresjon av faktor IX-protein etter administrering kunne påvises fra første ukontaminerte måling ved uke 3. Selv om den generelt var mer variabel, fulgte den kinetiske profilen til faktor IX-protein etter behandling, en trend som tilsvarte faktor IX-aktiviteten.

En analyse av varigheten av faktor IX-aktiviteten viste stabile faktor IX-nivåer fra 6 måneder inntil 24 måneder. Analysen av varigheten viste en lignende trend for faktor IX-aktivitet etter administrering av etranakogendezaparovok som for forgjengeren; genterapi med rAAV5-hFIX som koder for villtype human faktor IX, i en tidligere klinisk studie, som viste stabil faktor IX-aktivitet etter administrering fra 6 måneder inntil 5 år (se pkt. 5.3).

Selv om totalt sett numerisk lavere gjennomsnittlig faktor IX-aktivitet ble observert hos pasienter med eksisterende nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer, var det ingen klinisk relevant korrelasjon mellom pasienters titre av eksisterende nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer og deres faktor IX-aktivitet 18 måneder etter administrering (se tabell 7). Hos 1 pasient med et titer på 1:3212 for eksisterende anti-AAV5-antistoffer ved screening, ble ingen respons på behandling med etranakogendezaparovok observert, og ingen faktor IX-ekspresjon og -aktivitet.

Tabell 7. Nivå av endogen faktor IX-aktivitet etter administrering hos pasienter med og uten eksisterende nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer (FAS; ett-trinns (aPTT-basert) analyse)

	Antall pasienter	Gjennomsnittlig faktor IX-aktivitet (%) (SD)	Median faktor IX-aktivitet (%) (min, max)	Endring fra baseline		
				Minste kvadraters gjennomsnitt (SE) [†]	95 % KI	1-sidet p-verdi
Med eksisterende nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer						
Baseline	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0, 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
Måned 6	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2, 90,4)	30,79 (3,827)	23,26, 38,32	< 0,000 1
Måned 12	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5, 73,6)	31,59 (3,847)	24,02, 39,16	< 0,000 1
Måned 18	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3, 57,9)	26,83 (3,854)	19,24, 34,41	< 0,000 1
Måned 24	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1, 88,3)	28,35 (3,928)	20,62, 36,08	< 0,000 1
Uten eksisterende nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer						

	Antall pasienter	Gjennomsnittlig faktor IX-aktivitet (%) (SD)	Median faktor IX-aktivitet (%) (min, max)	Endring fra baseline		
				Minste kvadraters gjennomsnitt (SE) [†]	95 % KI	1-sidet p-verdi
Baseline	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0, 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
Måned 6	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4, 97,1)	39,46 (3,172)	33,23, 45,69	< 0,000 1
Måned 12	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9, 113,0)	43,07 (3,176)	36,83, 49,31	< 0,000 1
Måned 18	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5, 122,9)	38,72 (3,172)	32,49, 44,95	< 0,000 1
Måned 24	33	38,55 (19,19)	35,40 (4,7, 99,2)	37,40 (2,933)	31,64, 43,16	< 0,000 1

Forkortelser: FAS = fullt analysesett, inkludert alle 54 behandlede pasienter; aPTT = aktivert partiell tromboplastintid; KI = konfidensintervall; max = maksimum; min = minimum; n.a. = not applicable/ikke anvendelig; SD = standardavvik; SE = standardfeil.

[†]Minste kvadraters gjennomsnitt (SE): fra gjentatte målinger ved bruk av en lineær blandet modell med visitt som et kategorisk kovariat.

Studien viste også at 18 måneder etter administrering var etranakogendezaparvovek overlegen (superior) i forhold til rutinemessig eksogen faktor IX-profylakse i innledningsperioden (se tabell 8). ABR for faktor IX-behandlede blødningsepisoder i løpet av måned 7 til 18 etter administrering ble redusert med 77 % (se tabell 5).

Tabell 8. Årlig blødningsrate for faktor IX-behandlede blødningsepisoder

	≥ 6-måneders innledningsperiode FAS (N=54)	7-18 måneder etter administrering FAS (N=54)
Antall pasienter med faktor IX-behandlede blødninger	37/54 (68,5 %)	15/54 (27,8 %)
Antall faktor IX-behandlede blødninger	118	30
Korrigert ABR (95 % KI) for faktor IX-behandlede blødninger	3,65 (2,82, 4,74)	0,84 (0,41, 1,73)
ABR-forhold for faktor IX-behandlede blødninger (etter behandling i forhold til innledningsperioden) 2-sidet 95 % Wald KI 1-sidet p-verdi	-	0,23 (0,12, 0,46) p<0,0001
Korrigert ABR (95 % KI) for spontane blødninger behandlet med faktor IX	1,34 (0,87, 2,06)	0,45 (0,15, 1,39)
ABR-forhold for spontane blødninger behandlet med faktor IX (etter behandling i forhold til innledningsperioden) 2-sidet 95 % Wald KI 1-sidet p-verdi	-	0,34 (0,11, 1,00) p=0,0254
Korrigert ABR (95 % KI) for leddblødninger behandlet med faktor IX	2,13 (1,58, 2,88)	0,44 (0,19, 1,00)
ABR-forhold for leddblødninger behandlet med faktor IX (etter behandling i forhold til innledningsperioden) 2-sidet 95 % Wald KI 1-sidet p-verdi	-	0,20 (0,09, 0,45) p<0,0001

Forkortelser: ABR = årlig blødningsrate; FAS = fullt analysesett, inkludert alle 54 behandlede pasienter; KI = konfidensintervall

Gjennomsnittlig bruk av faktor IX-erstatningsterapi falt signifikant med 248 825,0 IE/år/pasient (98,42 %; 1-sidet $p < 0,0001$) mellom måned 7 og 18, og med 248 392,6 IE/år/pasient (96,52 %; 1-sidet $p < 0,0001$) mellom måned 7 til 24 etter behandling med etranakogendezaparvovek, sammenlignet med standard, rutinemessig faktor IX-profylakse under innledningsperioden. Fra dag 21 t.o.m måned 7 til 24, var 52 av 54 (96,3 %) behandlede pasienter ikke på kontinuerlig rutinemessig faktor IX-profylakse.

Totalt sett ble lignende resultater observert ved måned 24 etter administrering i fase 3-studien. Ingen av pasientene viste tegn på nøytraliserende hemmere av etranakogendezaparvovek-avledet faktor IX i løpet av 2 år etter administrering. Heller ingen av de 3 pasientene som ble opptatt i fase 2b-studien, viste tegn på nøytraliserende hemmere i løpet av 3 år etter administrering. De 3 pasientene hadde klinisk relevant økning i faktor IX-aktivitet og avsluttet sin rutinemessige faktor IX-erstatningsprofylakse i løpet av 3 år etter administrering.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Hemgenix i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av hemofili B (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst én gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon, biotransformasjon og eliminasjon

Etranakogendezaparvovek-avledet faktor IX-protein produsert i leveren, forventes å gjennomgå lignende distribusjon og katabolisering som endogen native faktor IX-protein hos personer uten faktor IX-mangel (se pkt. 5.1).

Klinisk farmakokinetikk ved DNA-spredning

Farmakokinetikken ved spredning («shedding») etter administrering av etranakogendezaparvovek, ble bestemt ved bruk av en sensitiv PCR-analyse (polymerasekjedereaksjon) for påvisning av vektor-DNA-sekvenser i blodprøver og sædprøver. Denne analysen er sensitiv for transgent DNA, inkludert fragmenter av nedbrutt DNA. Den angir ikke hvorvidt DNA foreligger i vektorkapsidet, i celler i matriksens væskefase (f.eks. blodplasma, sædvæske), eller om det foreligger intakt vektor.

I fase 3-studien ble påvisbar vektor-DNA etter administrering observert i en maksimal konsentrasjon i blod ($n = 53/54$) og sæd ($n = 42/54$) ved en median tid på henholdsvis (T_{max}) 4 timer og 42 dager. Gjennomsnittlig maksimalkonsentrasjon var $2,2 \times 10^{10}$ kopier/ml og $3,8 \times 10^5$ kopier/ml i henholdsvis blod og sæd. Etter at maksimal konsentrasjon er nådd i en matriks, faller konsentrasjonen av transgent DNA jevnt. Shedding-negativ status hos pasienter ble definert som 3 påfølgende prøver med en konsentrasjon av vektor-DNA under deteksjonsgrensen. Basert på denne definisjonen var totalt 56 % (30/54) av pasientene uten vektor-DNA i blod og 69 % (37/54) uten vektor-DNA i sæd ved måned 24. Median tid til pasientene ikke hadde shedding etter administrering var 52,3 uker for blod og 45,8 uker for sæd. Noen pasienter leverte ikke det nødvendige antall blod- og sædprøver til at shedding-status kunne defineres iht. definisjonen. På bakgrunn av shedding-resultatene fra de siste

2 tilgjengelige - og påfølgende - prøvene, var totalt 40/54 (74 %) og 47/54 (87 %) pasienter uten vektor-DNA i henholdsvis blod og sæd 24 måneder etter administrering.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

I fase 3-studien hadde de fleste (n=45) pasientene normal nyrefunksjon (kreatininclearance (CLCr) = ≥ 90 ml/min definert iht. Cockcroft-Gaults ligning), 7 pasienter hadde lett nedsatt nyrefunksjon (CLCr = 60 til 89 ml/min) og 1 pasient hadde moderat nedsatt nyrefunksjon (CLCr = 30 til 59 ml/min).

Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i faktor IX-aktivitet mellom disse pasientene.

Etranakogendezaparovok ble ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLCr = 15 til 29 ml/min) eller terminal nyresykdom (CLCr < 15 ml/min).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

I fase 3-studien hadde pasienter med varierende grad av leversteatose ved baseline, ingen klinisk relevante forskjeller i nivå av faktor IX-aktivitet.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og avansert fibrose ble ikke undersøkt (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksisitet

Det ble igangsatt prekliniske studier med et genterapeutisk legemiddel som omfattet rekombinant adenoassosiert virus serotype 5 (rAAV5) som uttrykte villtype human koagulasjonsfaktor IX (rAAV5-hFIX). Etranakogendezaparovok (rAAV5-hFIX-Padua) ble senere utviklet fra rAAV5-hFIX ved innføring av en 2-nukleotidendring i transgenet for human faktor IX, og dette dannet den naturlige forekommende Padua-varianten av faktor IX, som har signifikant forsterket aktivitet (se pkt. 5.1). I ikke-humane primater ble NOAEL (No Observed-Adverse-Effect-Level) observert ved 9×10^{13} gc/kg kroppsvekt, som er omtrent 5 ganger høyere enn dosen av etranakogendezaparovok til mennesker på 2×10^{13} gc/kg kroppsvekt.

Biodistribusjonen til etranakogendezaparovok og forløperen; genterapeutisk human villtype faktor IX, ble undersøkt hos mus og ikke-humane primater etter intravenøs administrering (se pkt. 5.3). Doseavhengig leverspesifikk distribusjon ble bekreftet for begge vektorer og deres transgenekspresjon.

Gentoksisitet

Risiko med tanke på gentoksisitet og reproduksjon ble undersøkt ved bruk av rAAV5-hFIX. Det ble utført analyse av integrasjonssteder i vertens genomiske DNA i levervev fra mus og ikke-humane primater som fikk injisert rAAV5-hFIX opptil en dose på $2,3 \times 10^{14}$ gc/kg kroppsvekt, noe som er omtrent 10 ganger høyere enn den kliniske dosen til mennesker. De gjenvunne sekvensene av vektor-DNA fra rAAV5-hFIX, representerte nesten utelukkende episomale former som ikke var integrert i vertens DNA. Den resterende lave mengden av integrert rAAV5-hFIX-DNA var distribuert gjennom vertens hele genom og uten spesifikk integrasjon i gener forbundet med mediering av malign transformasjon hos mennesker (se pkt. 4.4 «Risiko for malignitet på grunn av vektorintegrasjon»).

Karsinogenitet

Det ble ikke utført dedikerte karsinogenitetsstudier på etranakogendezaparovok.

Det finnes ingen fullstendig adekvate dyremodeller for å undersøke det tumorigene og karsinogene potensialet til etranakogendezaparovok hos mennesker, men toksikologiske data tyder ikke på potensial for tumorigenitet.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Det ble ikke utført dedikerte studier på etranakogendezaparvovek og reproduksjons- og utviklingstoksisitet, som undersøkelse av embryoføtal utvikling og fertilitet, fordi menn utgjør hovedparten av pasientpopulasjonen som behandles med Hemgenix. Hos mus undersøkte man risikoen for kimbaneoverføring etter administrering av rAAV5-hFIX i en dose på $2,3 \times 10^{14}$ gc/kg kroppsvekt, dvs. en dose som er omtrent 10 ganger høyere enn anbefalt dose til mennesker. Administrering av rAAV5-hFIX førte til påvisbart vektor-DNA i reproduksjonsorganer og sæd hos hannedyr. Disse musene paret seg med naïve hunnmus 6 dager etter administrering, men vektor-DNA fra rAAV5-hFIX ble ikke påvist i hunnenes reproduksjonsvev eller avkom. Dette tyder på at det ikke hadde skjedd kimbaneoverføring fra fardyret.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Sukrose
Polysorbat-20
Kaliumklorid
Kaliumfosfat
Natriumklorid
Natriumfosfat
Saltsyre (til pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

24 måneder

Etter fortytning

Etter fortytning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning (se pkt. 6.6) kan Hemgenix oppbevares i infusjonsposen ved 15 °C–25 °C og beskyttet mot lys. Administrering av etranakogendezaparvovek til pasienten bør imidlertid fullføres innen 24 timer etter klargjøring av dosen.

Det er vist at produktet etter fortytning er stabilt i infusjonsposer av polyetylen/polypropylen (PE/PP)-kopolymer, som er uten polyvinylklorid (PVC) og som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Fortynnes før bruk.

For oppbevaringsbetingelser etter fortytning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ml oppløsning i hetteglass av glass type I med propp (klorbutylgummi), aluminiumforsegling og vippelukk.

Hemgenix leveres i et hetteglass som inneholder 10 ml.

Det totale antallet hetteglass i hver ferdige pakning tilsvarer den nødvendig dosen for den individuelle pasienten, basert på kroppsvekt, og er oppgitt på pakningen.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidler

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer (GMO).

Personlig verneutstyr, inkludert hansker, vernebriller, beskyttende klær og masker, skal brukes under klargjøring og administrering av etranakogendezaparvovek.

Klargjøring av etranakogendezaparvovek før administrasjon

1. Bruk aseptisk teknikk under klargjøring og administrering av etranakogendezaparvovek.
2. Hetteglass med etranakogendezaparvovek skal brukes kun én gang (hetteglass til engangsbruk).
3. Verifiser den nødvendige dosen av etranakogendezaparvovek basert på pasientens kroppsvekt. Det totale antall hetteglass i hver ferdige pakning tilsvarer den nødvendige dosen til hver individuelle pasient, basert på pasientens kroppsvekt.
4. Etranakogendezaparvovek må fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, før administrering.
 - Trekk opp volumet for den beregnede dosen av Hemgenix (i ml) fra den/de 500 ml infusjonsposen(e) med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Volumet som skal trekkes opp skal være basert på pasientens kroppsvekt.
 - o For pasienter med en kroppsvekt på < 120 kg skal volumet av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, som tilsvarer den totale dosen av Hemgenix (i ml), trekkes opp fra én 500 ml infusjonspose.
 - o For pasienter med en kroppsvekt på ≥ 120 kg skal volumet av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, som tilsvarer den totale dosen av Hemgenix (i ml), opp fra to 500 ml infusjonsposer, måles opp ved å trekke opp halve volumet fra hver av de to 500 ml infusjonsposene.
 - Tilsett deretter den nødvendige dosen av etranakogendezaparvovek til infusjonsposen(e), slik at totalvolumet i hver av infusjonsposene igjen blir 500 ml.
5. Tilsett Hemgenix-dosen direkte i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Ikke sprøyt Hemgenix-dosen ut i luften i infusjonsposen under fortynning.
6. Vend forsiktig på infusjonsposen(e) minst 3 ganger for å blande oppløsningen og sikre en jevn fordeling av det fortynnete legemidlet.
7. For å unngå skumming:
 - Ikke rist på hetteglasset/ene med etranakogendezaparvovek eller den/de tilberedte infusjonsposen(e).
 - Bruk ikke filternåler under klargjøring av etranakogendezaparvovek.
8. For å redusere risikoen for søl og/eller aerosoldannelse, bør infusjonsposen(e) være tilkoblet en infusjonsslange som på forhånd er fylt med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
9. Infusjonsslangen som på forhånd er fylt med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, skal før bruk kobles til den primære infusjonslinjen, som også er fylt med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
10. Bruk bare natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, siden stabiliteten til etranakogendezaparvovek i andre oppløsninger og fortynningsmidler ikke er undersøkt.
11. Den fortynnete oppløsningen av etranakogendezaparvovek skal ikke infunderes i samme linje som andre legemidler.
12. Bruk ikke sentral linje eller port.

Administrasjon

13. Fortynnet etranakogendezaparvovek skal inspiseres visuelt før administrering. Fortynnet etranakogendezaparvovek skal være en klar, fargeløs oppløsning. Hvis oppløsningen i infusjonsposen med etranakogendezaparvovek inneholder synlige partikler, er uklær eller misfarget, skal den ikke brukes.
14. Etter fortynning skal preparatet brukes så snart som mulig. Oppbevaringstiden for det fortynnede preparatet må ikke overskrides, se pkt. 6.3.
15. Bruk et integrert (in-line) 0,2 mikrometer filter fremstilt av polyetersulfon (PES).
16. Den fortynnede oppløsningen av etranakogendezaparvovek må administreres i en perifer vene via en separat intravenøs infusjonslinje og gjennom et perifert venekateter.
17. Ved infundering av oppløsningen med etranakogendezaparvovek må infusjonshastigheten(e) som er oppgitt under pkt.4.2, følges nøye. Administreringen bør være fullført innen ≤ 24 timer etter klargjøring av dosen (se pkt. 4.2).
18. Etter at hele innholdet i infusjonsposen(e) er infundert, må infusjonslinjen, ved samme infusjonshastighet, skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, for å sikre at hele dosen av etranakogendezaparvovek er administrert.

Tiltak ved utilsiktet eksponering

Ved eventuell utilsiktet eksponering må lokale retningslinjer for farmasøytisk avfall følges.

- Ved utilsiktet kontakt med øynene skal øynene straks skylles med vann i minst 15 minutter. Bruk ikke alkoholoppløsning.
- Ved nålestikkskade skal man prøve å få stikkstedet til å blø, og injeksjonsstedet skal vaskes godt med såpe og vann.
- Ved utilsiktet kontakt med huden skal det aktuelle området vaskes grundig med såpe og vann i minst 15 minutter. Bruk ikke alkoholoppløsning.
- Ved utilsiktet inhalasjon skal personen flyttes ut i frisk luft.
- Ved utilsiktet oral eksponering skal munnen skylles med vann.
- I begge tilfeller skal deretter lege oppsøkes.

Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med etranakogendezaparvovek, skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel med antiviral virkning (f.eks. klorfrigjørende desinfeksjonsmiddel, som hypokloritt, som inneholder 0,1 % tilgjengelig klor (1000 ppm)) etter bruk.

Forholdsregler ved destruksjon av dette legemidlet

Ikke anvendte legemidler og alle materialer som har vært i kontakt med Hemgenix (fast og flytende avfall), skal håndteres og kastes som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av farmasøytisk avfall.

Omsorgspersoner skal informeres om korrekt håndtering av avfall fra kontaminerte medisinske hjelpemidler under bruk av Hemgenix.

Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med etranakogendezaparvovek, skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel med antiviral virkning (f.eks. klorfrigjørende desinfeksjonsmiddel, som hypokloritt, som inneholder 0,1 % tilgjengelig klor (1000 ppm)) etter bruk, og skal deretter autoklaveres om mulig.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1715/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. februar 2023

10. OPPDATERINGSDATO

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL ARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

• **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Hemgenix i hvert medlemsland, skal innehaver av markedsføringstillatelsen avtale innhold og format for opplæringsprogrammet med nasjonal kompetent myndighet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal i hvert medlemsland hvor Hemgenix markedsføres, sørge for at alt helsepersonell og alle pasienter/omsorgspersoner som forventes å forskrive, bruke eller ha

tilsyn med administrering av Hemgenix, har tilgang til/har fått utlevert følgende opplæringspakker. Disse pakkene vil bli oversatt til lokalt språk for å sikre at leger og pasienter forstår de foreslåtte risikominimeringstiltakene:

- Opplæringsmateriell for leger
- Pasientinformasjonspakke

Opplæringsmateriellet for leger består av:

- Veiledning for helsepersonell
- Preparatomtalen
- Veiledning for pasienter/omsorgspersoner
- Pasientkortet

Pasientinformasjonspakken består av:

- Veiledning for pasienter/omsorgspersoner
- Pasientkortet
- Pakningsvedlegget

Hovedpunkter i veiledningen for helsepersonell:

- Informere pasienten om viktig risiko for levertoksisitet og viktig potensiell risiko for horisontal overføring og kimbaneoverføring, utvikling av faktor IX-hemmere, malignitet i forbindelse med vektorgenomintegrasjon og tromboembolisme, samt opplysninger om hvordan disse risikoene kan minimeres.
- Før det tas en beslutning om behandling skal helsepersonell snakke med pasienten om risikoer, fordeler og usikkerheter knyttet til Hemgenix som et behandlingsalternativ, inkludert:
 - At bruk av Hemgenix i noen tilfeller krever administrering av kortikosteroider for å håndtere den leverskaden som dette legemidlet kan forårsake. Dette krever adekvat overvåking av pasientens leverfunksjon og at det må unngås samtidig bruk av levertoksiske legemidler eller substanser for å minimere risikoen for levertoksisitet og en potensielt redusert effekt av Hemgenix.
 - At høyt nivå av eksisterende nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer kan redusere effekten av Hemgenix-behandling. Det skal undersøkes om pasienten har titer av eksisterende nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer før Hemgenix-behandling.
 - At det er en mulighet for at pasienten ikke responderer på behandling med Hemgenix. Pasienter som ikke responderer er likevel utsatt for langsiktige risikoer.
 - At den langsiktige behandlingseffekten ikke kan forutsies.
 - At det ikke vil foreligge noen plan for gjentatt administrering av legemidlet hos pasienter som ikke responderer eller som har mistet responsen.
 - At pasientene skal testes med tanke på faktor IX-hemmere for å overvåke utvikling av faktor IX-hemmere.
 - Minne pasientene på at det er viktig at de registreres i et register for oppfølging av langsiktige effekter.
 - Helsepersonell skal gi pasientveiledningen og pasientkortet til pasienten.

Hovedpunkter i veiledningen for pasienter/omsorgspersoner:

- Betydningen av fullt ut å forstå nytten og risikoene ved Hemgenix-behandling, hva som er kjent og hva som ikke er kjent om de langsiktige effektene, relatert til både sikkerhet og effekt.
- Før det tas en beslutning om å starte behandling vil derfor legen drøfte følgende med pasienten:
 - At i noen tilfeller vil Hemgenix-behandling kreve behandling med kortikosteroider for å håndtere den leverskaden som dette legemidlet kan forårsake, og at legen vil forsikre seg om at pasienten kan møte til regelmessig blodprøvetaking for å sjekke responsen på Hemgenix og for å undersøke leverhelsen. Pasientene må informere helsepersonell dersom de allerede behandles med kortikosteroider eller andre immunsuppressiva. Hvis pasienten ikke kan bruke kortikosteroider, kan legen anbefale alternative legemidler for å håndtere leverproblemer.

- Eksisterende høy immunitet mot vektoren kan redusere effekten av Hemgenix-behandling. Det forventes at pasientene undersøkes med tanke på titer av eksisterende nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer før Hemgenix-behandling.
- At ikke alle pasienter har nytte av behandling med Hemgenix. Pasienter som ikke responderer på behandling er likevel utsatt for langsiktige risikoer.
- Nærmere opplysninger om hvordan viktige potensielle risikoer for horisontal overføring og kimbaneoverføring, utvikling av faktor IX-hemmere, malignitet i forbindelse med vektorgenomintegrasjon samt tromboembolisme kan oppdages og minimeres ved hjelp av regelmessig overvåking slik leger anbefaler, inkludert at:
 - Pasienten skal umiddelbart søke medisinsk rådgivning ved alle symptomer på en tromboembolisk hendelse.
 - Fertile mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere skal bruke barriereprevensjon i ett år etter administrering av Hemgenix.
 - At Hemgenix har en virusvektorkomponent og at den kan være forbundet med økt risiko for malign tumor. Regelmessige leverprøver i minst 5 år etter Hemgenix-behandling er nødvendig for pasienter med eksisterende risikofaktorer for levercellekarsinom.
 - Pasienten skal ikke donere blod, sæd eller organer, vev og celler til transplantasjon.
- At pasienten vil få et pasientkort som skal vises til leger eller sykepleiere ved alle legetimer.
- Viktigheten av at pasienten registreres i pasientregisteret for langsiktig overvåking i 15 år.

Hovedpunkter på pasientkortet:

- Dette kortet skal informere helsepersonell om at pasienten er behandlet med Hemgenix mot hemofili B.
- Pasienten skal vise frem kortet ved hvert besøk hos lege eller sykepleier.
- Pasienten må søke medisinsk rådgivning ved alle symptomer som kan tyde på en tromboembolisk hendelse.
- Pasienten skal møte til regelmessige blodprøver og undersøkelser som legen har fastsatt.
- Kortet skal informere helsepersonell om at pasienten muligens gjennomgår behandling med kortikosteroider for å minimere risikoen for levertoksisitet i forbindelse med Hemgenix.
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å ytterligere karakterisere langsiktig sikkerhet og effekt av etranakogendezaparvovek hos voksne pasienter med alvorlig og moderat alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX-mangel), som ikke har faktor IX-hemmere i historikken, skal innehaver av markedsføringstillatelsen innsende den endelige analyserapporten for en studie fra et register, i samsvar med den avtalte protokollen.	31. desember 2044

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
-------------	--------------

<p>For å bekrefte sikkerhet og effekt av etranakogendezaparvovek hos voksne pasienter med alvorlig og moderat alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX-mangel), som ikke har faktor IX-hemmere i historikken, skal innehaver av markedsføringstillatelsen innsende de endelige resultatene, inkludert 5 års oppfølging i hovedstudien CT-AMT-061-01.</p>	<p>30. juni 2024</p>
<p>For å bekrefte sikkerhet og effekt av etranakogendezaparvovek hos voksne pasienter med alvorlig og moderat alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX-mangel), som ikke har faktor IX-hemmere i historikken, skal innehaver av markedsføringstillatelsen innsende de endelige resultatene (5 års data) fra hovedstudien CT-AMT-061-02 med 54 deltakere.</p>	<p>31. oktober 2025</p>
<p>For å bekrefte sikkerhet og effekt av etranakogendezaparvovek hos voksne pasienter med alvorlig og moderat alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX-mangel), som ikke har faktor IX-hemmere i historikken, uavhengig av titre for nøytraliserende anti-AAV5-antistoffer ved baseline, skal innehaver av markedsføringstillatelsen innsende interimanalyserapporten for 1 års oppfølging etter at de første 50 deltakerne er tatt opp i studien CSL222_4001.</p>	<p>31. desember 2026</p>

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Hemgenix 1 x 10¹³ genomkopier/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
etranakogendezaparvovek

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml av etranakogendezaparvovek inneholder 1 x 10¹³ genomkopier

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, polysorbat-20, kaliumklorid, kaliumhydrogenfosfat, natriumklorid, natriumhydrogenfosfat, saltsyre (til pH-justering), vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

10 ml hetteglass x (antall hetteglass nødvendig for pasientens dose)

Pasientspesifikk pakning som inneholder et tilstrekkelig antall hetteglass for dosen til den individuelle pasienten

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Kun til engangsbruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk etter fortykning

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer.
Skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for farmasøytisk avfall.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1715/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Hemgenix 1×10^{13} genomkopier/ml sterilt konsentrat
etranakogendezaparvovek
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Hemgenix 1 x 10¹³ genomkopier/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning etranakogendezaparvovek

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Legen vil gi deg et pasientkort. Les det grundig og følg instruksjonene på det.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Hemgenix er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du blir gitt Hemgenix
3. Hvordan Hemgenix gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Hemgenix
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Hemgenix er og hva det brukes mot

Hemgenix er et genterapeutisk legemiddel som inneholder virkestoffet etranakogendezaparvovek. Et genterapeutisk legemiddel virker ved å avlevere et gen i kroppen for å korrigere et defekt gen.

Hemgenix brukes til behandling av alvorlig og moderat alvorlig hemofili B (medfødt faktor IX-mangel) hos voksne som ikke har/har hatt nøytraliserende antistoffer mot faktor IX-protein (faktor IX-hemmere).

Personer med hemofili B er født med en endring i et gen som er nødvendig for å produsere faktor IX, et viktig protein som er nødvendig for blodkoagulering og stansing av blødning. Personer med hemofili B har for lavt nivå av faktor IX og er utsatt for indre eller ytre blødninger.

Hvordan Hemgenix virker

Virkestoffet i Hemgenix er basert på et virus som ikke forårsaker sykdom hos mennesker. Viruset er endret slik at det ikke spres i kroppen, men bare avleverer en kopi av faktor IX-genet i levercellene. Da kan leveren produsere faktor IX-proteinet, og nivået av faktor IX i blodet øker. Det gjør at blodet koagulerer mer normalt og hindrer eller reduserer blødningsepisoder.

2. Hva du må vite før du gis Hemgenix

Du må ikke få Hemgenix

- dersom du er allergisk overfor etranakogendezaparvovek eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

- dersom du har en aktiv infeksjon som enten er akutt (kortvarig) eller kronisk (langvarig) og som ikke er kontrollert med medisiner.
- dersom leveren din ikke fungerer skikkelig på grunn av fremskreden leverfibrose (arrvev og fortykket vev) eller cirrhose (arrvev på grunn av langvarig leverskade).

Hvis noe av det ovenstående gjelder deg eller du er usikker på noe av det, må du snakke med legen før du får Hemgenix.

Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandling med Hemgenix

Legen vil gjøre flere tester **før** du får Hemgenix.

Testing av antistoffer i blodet

Før behandling med Hemgenix vil legen ta prøver for å sjekke om du har bestemte antistoffer (proteiner) i blodet, inkludert:

- Blodprøver for å sjekke om blodet ditt inneholder antistoffer mot humant faktor IX-protein (faktor IX-hemmere).
Dersom du tester positivt for disse antistoffene, vil en ny test bli utført innen cirka 2 uker. Hvis begge prøver er positive, vil behandling med Hemgenix ikke bli startet.
- Blodprøver for å sjekke hvor mye blodet ditt inneholder av antistoffer mot den virustypen som brukes for å fremstille Hemgenix, kan også bli tatt.

Leverfunksjon

For å avgjøre om dette legemidlet er egnet for deg, vil legen sjekke leverfunksjon din før du starter behandling med Hemgenix, og vil utføre:

- Blodprøver for å sjekke nivået av leverenzymmer i blodet ditt
- Ultralyd av lever
- Elastografi-undersøkelse for å sjekke om du har arrvev eller fortykket vev i leveren.

Under og rett etter Hemgenix-infusjon

Legen vil overvåke deg **under og rett etter** Hemgenix-infusjonen.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte bivirkninger kan oppstå under infusjonen og rett etter at du har fått Hemgenix-infusjonen (drypp). Legen vil overvåke deg under Hemgenix-infusjonen og i minst 3 timer etter at du har fått Hemgenix.

- Symptomer på slike bivirkninger er listet opp i avsnitt 4, «Mulige bivirkninger». Informer lege eller sykepleier **umiddelbart** dersom du opplever disse eller andre symptomer under eller rett etter infusjonen.
- Avhengig av symptomene dine kan infusjonshastigheten bli senket eller infusjonen kan bli avbrutt. Hvis infusjonen blir avbrutt, kan den startes igjen i lavere hastighet når infusjonsreaksjonen er gått tilbake. Legen vil kanskje vurdere å gi deg kortikosteroider (f.eks. prednisolon eller prednison) for å håndtere infusjonsreaksjonen.

Etter behandling med Hemgenix

Etter behandling med Hemgenix vil legen fortsette å sjekke helsen din. Det er **viktig at du snakker med legen din om planen for disse blodprøvene**, siden det er nødvendig at de blir tatt.

Leverenzymmer

Hemgenix vil trigge en respons fra immunsystemet ditt som kan føre til forhøyet blodnivå av visse leverenzymmer som kalles transaminaser (transaminitt). Legen vil jevnlig sjekke nivået av leverenzymmer for å forsikre seg om at medisinen virker som den skal:

- I minst 3 måneder etter at du har fått Hemgenix, må det tas blodprøver én gang per uke for å overvåke nivået av leverenzymmer.
 - Hvis du får forhøyede leverenzymmer, må det tas blodprøver oftere for å sjekke nivået av leverenzymmer, inntil det er tilbake på normalt nivå. Det kan også hende at du må ta et annet legemiddel (kortikosteroid) for å håndtere denne bivirkningen.
 - Legen vil kanskje utføre ytterligere tester for å utelukke andre årsaker til økningen i leverenzymmer, om nødvendig etter konsultasjon med en lege som er spesialist i leversykdommer.
- Legen vil fortsette å sjekke leverhelsen din og vil gjenta testingen av leverenzymmer hver 3. måned fra måned 4 og til opptil 1 år etter at du har fått Hemgenix. Det andre året etter at du har fått Hemgenix, vil legen sjekke leverenzymene dine hvert halvår. Etter det andre året vil legen sjekke leverenzymene dine årlig i minst 5 år etter at du har fått Hemgenix.

Faktor IX-nivå

Legen vil jevnlig sjekke faktor IX-nivået for å se om behandlingen med Hemgenix var vellykket.

- I minst 3 måneder etter at du har fått Hemgenix, må det tas blodprøver én gang per uke for å sjekke faktor IX-nivået.
- Legen vil gjenta disse testene hver 3. måned fra måned 4 og til opptil 1 år etter at du har fått Hemgenix, for å fortsette å sjekke faktor IX-nivået ditt. Det andre året etter at du har fått Hemgenix, vil legen sjekke faktor IX-nivået ditt hvert halvår. Deretter vil legen sjekke det årlig i minst 5 år etter at du har fått Hemgenix.
- Hvis du får forhøyede leverenzymmer eller må begynne med et annet legemiddel (f.eks. kortikosteroider), må det tas hyppigere blodprøver for å sjekke faktor IX-nivået, inntil nivået av leverenzymmer blir normalt igjen eller du slutter å ta det andre legemidlet.

Bruk av annen behandling mot hemofili

Etter behandling med Hemgenix kan du snakke med legen din om hvis eller når du skal slutte med annen hemofilibehandling og lage en plan for hva som skal gjøres ved eventuell skade, blødning eller prosedyrer som kan øke risikoen for blødning. Det er svært viktig at overvåkingen fortsetter og at du fortsetter å besøke legen så det kan avgjøres om du trenger annen hemofilibehandling.

Unormal blodkoagulering (tromboemboliske hendelser)

Etter behandling med Hemgenix kan nivået av faktor IX-protein øke. Hos noen pasienter kan det øke til over normalnivå i en periode.

- Uvanlig forhøyet faktor IX-nivå kan forårsake unormal blodkoagulering og øke risikoen for blodpropp, f.eks. i lungene (lungeemboli) eller i en blodåre i et ben (venøs eller arteriell trombose). På grunn av din medfødte feil i blodkoaguleringskaskaden har du lavere risiko enn friske personer.
- Du kan ha risiko for unormal blodkoagulering hvis du har eksisterende problemer med hjerte og blodkar (f.eks. sykehistorikk med hjertesykdom (kardiovaskulær sykdom), tykke og stive arterier (arteriosklerose), høyt blodtrykk (hypertensjon), diabetes eller du er over 50 år).
- Legen vil jevnlig sjekke blodet ditt med tanke på et unormalt faktor IX-nivå, spesielt hvis du fortsatt får rutinemessig faktor IX-profylakse (faktor IX-erstatningsterapi) etter administrering av Hemgenix (se også avsnitt 3 «Hvordan Hemgenix gis»).

- Kontakt umiddelbart legen din hvis du oppdager tegn på unormal koagulering, som plutselige brystmerter, kortpustethet, plutselig muskelsvakhet, tap av følelse og/eller balanse, redusert årvåkenhet, talevansker eller hevelse i ett eller begge ben.

Unngå bloddonasjon og donasjon til transplantasjon

Virkestoffet i Hemgenix kan i en overgangsperiode bli utskilt via blod, sæd, brystmelk eller kroppssekreter, en prosess som kalles spredning eller «shedding» (se også avsnitt 2 «Graviditet, amming og fertilitet»).

For å sikre at personer som ikke har hemofili B, ikke blir eksponert for Hemgenix-DNA via spredning fra din kropp og/eller din sæd, får du ikke lov til å donere blod, sæd eller organer, vev og celler til transplantasjon etter at du er behandlet med Hemgenix.

Immunkompromitterte pasienter eller pasienter med HIV eller annen infeksjon

Hvis du har problemer med immunsystemet (er immunkompromittert), gjennomgår eller skal gjennomgå en behandling som undertrykker immunsystemet, eller har HIV-infeksjon eller en annen ny eller nylig infeksjon, vil legen din avgjøre om du kan behandles med Hemgenix.

Nøytraliserende antistoffer mot faktor IX-proteiner (faktor IX-hemmere)

Nøytraliserende antistoffer mot faktor IX-proteiner kan gjøre at Hemgenix ikke virker skikkelig. Legen din vil kanskje sjekke blodet ditt for disse antistoffene hvis blødningen dine ikke blir kontrollert eller kommer tilbake etter at du har fått Hemgenix (se også avsnitt 3 «Hvordan Hemgenix gis»).

Fremtidig genterapi

Etter at du har fått Hemgenix, vil immunsystemet ditt produsere antistoffer mot skallet (kapsidet) til AAV-vektoren. Det er foreløpig ikke kjent hvorvidt eller under hvilke omstendigheter behandling med Hemgenix kan gjentas. Det er heller ikke kjent hvorvidt eller under hvilke omstendigheter bruk av annen genterapi kan være mulig.

Risiko for malignitet som potensielt er forbundet med Hemgenix

- Hemgenix vil opptas i leverceller og kan muligens opptas i levercellenes DNA eller DNA-et i andre kroppsceller. Hemgenix kan derfor bidra til en risiko for kreft, som leverkreft (levercellekarsinom). Selv om det ikke er noen tegn til at dette har skjedd i de kliniske studiene som hittil er utført, er det likevel en mulighet for dette pga. egenskapene til legemidlet. Du bør derfor diskutere dette med legen din.
- Hvis du er en pasient som har risikofaktorer for levercellekarsinom (f.eks. hvis du har leverfibrose (arrvev og fortykkelse i leveren), eller hepatitt B, hepatitt C, fettlever (ikke-alkoholisk fettleversykdom (NAFLD)), eller du drikker mye alkohol), vil legen din regelmessig (f.eks. årlig) sjekke den langsiktige leverhelsen din, dvs. i minst 5 år etter administrering av Hemgenix. Legen vil også utføre følgende tester:
 - årlig ultralydundersøkelse og
 - årlige blodprøver for å sjekke eventuell økning av såkalt alfa-fetoprotein.

Etter behandling med Hemgenix forventer vi at du blir opptatt i en oppfølgingsstudie der man i 15 år skal studere den langsiktige sikkerheten ved behandlingen, hvor godt den fortsatt virker og eventuelle bivirkninger som kan være forbundet med behandlingen. Hvis du får kreft, vil legen din ta en prøve av kreftvevet (biopsi) for å sjekke om Hemgenix har blitt tatt opp i cellenes DNA.

Barn og ungdom

Hemgenix er ikke undersøkt hos barn eller ungdom yngre enn 18 år.

Andre legemidler og Hemgenix

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Dersom du tar legemidler man vet kan skade leveren (levertoksiske legemidler), vil kanskje legen bestemme at du skal stanse med den behandlingen slik at du kan få Hemgenix.

Graviditet, amming og fertilitet

Det er ingen data på bruk av Hemgenix hos kvinner med hemofili B.

Snakk med lege før du får Hemgenix dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- Behandling med Hemgenix anbefales ikke hos kvinner som kan bli gravide. Det er foreløpig ikke kjent hvorvidt det er trygt å bruke Hemgenix hos disse pasientene, siden effektene på graviditet og foster ikke er kjent.
- Hemgenix skal ikke brukes under graviditet. Det er ukjent om dette legemidlet kan skade fosteret hvis det blir gitt deg mens du er gravid.
- Hemgenix skal ikke brukes under amming. Det er ukjent om dette legemidlet blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

Bruk av prevensjon og å unngå gjøre partner gravid i en periode

Etter at en mannlig pasient er behandlet med Hemgenix, må pasienten og eventuell kvinnelig partner unngå graviditet i 12 måneder. Dere må bruke effektiv prevensjon (f.eks. barriereprevensjon som kondom eller pessar). Det er for å forebygge den teoretiske risikoen for at faktor IX-genet fra faren overføres til fosteret etter behandlingen med Hemgenix. Dette har ukjente konsekvenser. Av samme grunn skal mannlige pasienter ikke donere sæd. Snakk med legen din om hvilke prevensjonsmetoder som er egnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Hemgenix har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Forbigående svimmelhet, tretthet og hodepine har forekommet rett etter Hemgenix-infusjon. Hvis du blir påvirket, må du være forsiktig inntil du er sikker på at Hemgenix ikke har negativ innvirkning på din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Snakk med legen din om dette.

Hemgenix inneholder natrium og kalium

- Dette legemidlet inneholder 35,2 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 1,8 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.
- Dette legemidlet inneholder kalium, mindre enn 1 mmol (39 mg) per hetteglass, dvs. så godt som «kaliumfritt».

3. Hvordan Hemgenix gis

Hemgenix vil bli gitt til deg på sykehus og under tilsyn av en lege som har erfaring og opplæring i behandling av sykdommen din, hemofili B.

Hemgenix vil bli gitt til deg **bare én gang** som en enkelt langsom infusjon (drypp) i en vene. Det tar vanligvis 1 til 2 timer å gjennomføre infusjonen.

Legen vil regne ut den riktige dosen for deg, basert på kroppsvekten din.

Avslutning av behandling med eksogen faktor IX

- Det kan ta flere uker fra Hemgenix-infusjonen til du får bedre blødningskontroll, og du må kanskje fortsette med erstatningsterapi med eksogen faktor IX de første ukene etter Hemgenix-infusjonen.
- Legen vil jevnlig sjekke nivået av faktor IX-aktivitet i blodet ditt, dvs. ukentlig i minst 3 måneder og deretter med jevne mellomrom, og vil avgjøre hvorvidt og når du skal få, redusere eller stanse behandlingen med eksogen faktor IX (se avsnitt 2).

Spør legen dersom du har spørsmål om bruken av Hemgenix.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger er observert i kliniske studier på Hemgenix.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 pasienter)

- Hodepine
- Økt nivå av leverenzymmer i blodet (forhøyet alaninaminotransferase)
- Økt nivå av leverenzymmer i blodet (forhøyet aspartataminotransferase)
- Influensalignende sykdom
- Økt nivå av C-reaktivt protein, en markør for betennelse (inflammasjon)
- Infusjonsrelatert reaksjon (allergiske reaksjoner (overfølsomhet), reaksjon på infusjonsstedet, svimmelhet, kløe i øyne (pruritus), rødhet i huden (flushing), smerter i øvre del av magen, kløende utslett (urticaria), ubehag i brystet, samt feber)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 pasienter)

- Svimmelhet
- Kvalme
- Utmattelse (fatigue)
- Generell sykdomsfølelse (malaise)
- Økt blodnivå av bilirubin, en gul substans som dannes ved nedbrytning av røde blodceller
- Økt blodnivå av kreatinfosfokinase, et enzym (protein) som finnes hovedsakelig i hjerte, hjerne og skjelettmuskulatur

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Vedlegg V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Hemgenix

Følgende informasjon er bare beregnet til leger.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassetiketten og esken etter EXP.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.

Hetteglassene skal oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Fortynnes før bruk.

Etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning kan Hemgenix oppbevares i infusjonsposen ved 15 °C–25 °C og beskyttet mot lys i opptil 24 timer etter klargjøring av dosen.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler, uklarhet eller misfarging.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Hemgenix

- Virkestoff(er) er etranakogendezaparvovek. Hver ml av etranakogendezaparvovek inneholder 1×10^{13} genomkopier (gc)/ml.
- Andre innholdsstoffer (hjelpesoffer) er sukrose, polysorbat-20, kaliumklorid, kaliumdihydrogenfosfat, natriumklorid, natriumhydrogenfosfat, saltsyre (til pH-justering), vann til injeksjonsvæsker (se også avsnitt 2, «Hemgenix inneholder natrium og kalium».)

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer.

Hvordan Hemgenix ser ut og innholdet i pakningen

Hemgenix er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Hemgenix er en klar, fargeløs oppløsning.

Hemgenix leveres i et hetteglass som inneholder 10 ml etranakogendezaparvovek.

Det totale antallet hetteglass i hver pakning tilsvarer den nødvendige dosen til hver individuelle pasient, basert på pasientens kroppsvekt, og er oppgitt på pakningen.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

България
МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

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

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

Malta
AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Danmark

CSL Behring ApS
Tlf: +45 4520 1420

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Ελλάδα

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

España

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

France

CSL Behring SA
Tél: +33 1 53 58 54 00

Hrvatska

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

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Lietuva

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Nederland

CSL Behring BV
Tel: +31 85 111 96 00

Norge

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

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Polska

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

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

Slovenija

EMMES BIOPHARMA GLOBAL s.r.o -
podružnica 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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Viktig: Les preparatomtalen før bruk.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte organismer (GMO).

Personlig verneutstyr, inkludert hansker, vernebriller, beskyttende klær og masker, skal brukes under klargjøring og administrering av etranakogendezaparvovek.

Klargjøring av etranakogendezaparvovek før administrasjon

1. Bruk aseptisk teknikk under klargjøring og administrering av etranakogendezaparvovek.
2. Hetteglass med etranakogendezaparvovek skal brukes kun én gang (hetteglass til engangsbruk).
3. Verifiser den nødvendige dosen av etranakogendezaparvovek basert på pasientens kroppsvekt. Det totale antallet hetteglass i hver pakning tilsvarer den nødvendige dosen til hver individuelle pasient, basert på pasientens kroppsvekt.
4. Etranakogendezaparvovek må fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, før administrering.
 - Trekk opp volumet for den beregnede dosen av Hemgenix (i ml) fra den/de 500 ml infusjonsposen(e) med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Volumet som skal trekkes opp skal være basert på pasientens kroppsvekt.
 - o For pasienter med en kroppsvekt på < 120 kg skal volumet av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, som tilsvarer den totale dosen av Hemgenix (i ml), trekkes opp fra én 500 ml infusjonspose.
 - o For pasienter med en kroppsvekt på ≥ 120 kg skal volumet av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, som tilsvarer den totale dosen av Hemgenix (i ml), opp fra to 500 ml infusjonsposer, måles opp ved å trekke opp halve volumet fra hver av de to 500 ml infusjonsposene.
 - Tilsett deretter den nødvendige dosen av Hemgenix til infusjonsposen(e), slik at totalvolumet i hver av infusjonsposene igjen blir 500 ml.
5. Tilsett Hemgenix-dosen direkte i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning. Ikke sprøyt Hemgenix-dosen ut i luften i infusjonsposen under fortynning.
6. Vend forsiktig på infusjonsposen(e) minst 3 ganger for å blande oppløsningen og sikre en jevn fordeling av det fortyndede legemidlet.
7. For å unngå skumming:
 - Ikke rist på hetteglasset/ene med etranakogendezaparvovek eller den/de tilberedte infusjonsposen(e).
 - Bruk ikke filternåler under klargjøring av etranakogendezaparvovek.
8. For å redusere risikoen for søl og/eller aerosoldannelse, bør infusjonsposen(e) være tilkoblet en infusjonsslange som på forhånd er fylt med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

9. Infusjonsslangen som på forhånd er fylt med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, skal før bruk kobles til den primære infusjonslinjen, som også er fylt med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
10. Bruk bare natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, siden stabiliteten til etranakogendezaparvovek i andre oppløsninger og fortynningsmidler ikke er undersøkt.
11. Den fortynnede oppløsningen av etranakogendezaparvovek skal ikke infunderes i samme linje som andre legemidler.
12. Bruk ikke sentral linje eller port.

Administrasjon

13. Fortynnet etranakogendezaparvovek skal inspiseres visuelt før administrering. Fortynnet etranakogendezaparvovek skal være en klar, fargeløs oppløsning. Hvis oppløsningen i infusjonsposen med etranakogendezaparvovek inneholder synlige partikler, er uklær eller misfarget, skal den ikke brukes.
14. Etter fortynning skal preparatet brukes så snart som mulig. Oppbevaringstiden for det fortynnede preparatet, som er oppgitt i preparatomtalen, pkt. 6.3, må ikke overskrides.
15. Bruk et integrert (in-line) 0,2 mikrometer filter fremstilt av polyetersulfon (PES).
16. Den fortynnede oppløsningen av etranakogendezaparvovek må administreres i en perifer vene via en separat intravenøs infusjonslinje og gjennom et perifert venekateter.
17. Ved infundering av oppløsningen med etranakogendezaparvovek må infusjonshastigheten(e) som er oppgitt i preparatomtalen, pkt. 4.2, følges nøye. Administreringen bør være fullført innen ≤ 24 timer etter klargjøring av dosen (se preparatomtalen, pkt. 4.2).
18. Etter at hele innholdet i infusjonsposen(e) er infundert, må infusjonslinjen, ved samme infusjonshastighet, skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, for å sikre at hele dosen av etranakogendezaparvovek er administrert.

Tiltak ved utilsiktet eksponering

Ved utilsiktet eksponering skal lokale retningslinjer for farmasøytisk avfall følges.

- Ved utilsiktet kontakt med øynene skal øynene straks skylles med vann i minst 15 minutter. Bruk ikke alkoholoppløsning.
- Ved nålestikkskade skal man prøve å få stikkstedet til å blø, og injeksjonsstedet skal vaskes godt med såpe og vann.
- Ved utilsiktet kontakt med huden skal det aktuelle området vaskes grundig med såpe og vann i minst 15 minutter. Bruk ikke alkoholoppløsning.
- Ved utilsiktet inhalasjon skal personen flyttes ut i frisk luft.
- Ved utilsiktet oral eksponering skal munnen skylles med vann.
- I begge tilfeller skal deretter lege oppsøkes.

Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med etranakogendezaparvovek, skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel med antiviral virkning (f.eks. klorfrigjørende desinfeksjonsmiddel, som hypokloritt, som inneholder 0,1 % tilgjengelig klor (1000 ppm)) etter bruk.

Forholdsregler ved destruksjon av dette legemidlet

Ikke anvendte legemidler og alle materialer som har vært i kontakt med Hemgenix (fast og flytende avfall), skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for farmasøytisk avfall. Risikoen for negativ effekt på menneskers helse etter utilsiktet eksponering for Hemgenix, samt den miljømessige risikoen, betraktes imidlertid som neglisjerbar.

Omsorgspersoner skal informeres om riktig håndtering av avfall fra kontaminerte medisinske hjelpemidler under bruk av Hemgenix.

Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med etranakogendezaparvovek, skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel med antiviral virkning (f.eks. klorfrigjørende desinfeksjonsmiddel, som hypokloritt, som inneholder 0,1 % tilgjengelig klor (1000 ppm)) etter bruk,

og skal derefter autoklaveres om mulig.

VEDLEGG IV

KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV BETINGET MARKEDSFØRINGSTILLATELSE FREMLAGT AV DET EUROPEISKE LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Betinget markedsføringstillatelse**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en betinget markedsføringstillatelse kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).