

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8

1. NOME DO MEDICAMENTO

Hemgenix 1×10^{13} cópias de genoma/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Etranacogene dezaparvovec é um medicamento de terapia genética que expressa o Fator IX de coagulação humano. É um vetor recombinante, não replicante baseado no sorotipo 5 do vírus adeno-associado (AAV5), contendo um cDNA, com codões otimizados, da variante R338L do gene do Fator IX de coagulação humano (FIX-Pádua), sob o controlo de um promotor específico do fígado (LP1). Etranacogene dezaparvovec é produzido em células de insetos através de tecnologia de DNA recombinante.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada ml de etranacogene dezaparvovec contém 1×10^{13} cópias de genoma (gc).

Cada frasco para injetáveis contém um volume extraível de 10 ml de concentrado para solução para perfusão, contendo um total de 1×10^{14} cópias de genoma.

O número total de frascos para injetáveis em cada embalagem corresponde à dose necessária para cada doente, dependendo do peso corporal do doente (ver secções 4.2 e 6.5).

Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém 35,2 mg de sódio por frasco para injetáveis (3,52 mg/ml).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução límpida, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hemgenix está indicado no tratamento de Hemofilia B grave e moderadamente grave (deficiência congénita em Fator IX) em doentes adultos sem histórico de inibidores de Fator IX.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da Hemofilia e/ou perturbações hemorrágicas. Este medicamento deve ser administrado num local onde

estão imediatamente disponíveis pessoal e equipamento para o tratamento de reações relacionadas com a perfusão (ver secções 4.4 e 4.8).

Hemgenix só deve ser administrado a doentes que demonstraram ausência de inibidores do Fator IX. No caso de um resultado de teste positivo para inibidores do Fator IX humano, deve ser realizado um novo teste em aproximadamente 2 semanas. Se os resultados do teste inicial e do novo teste forem positivos, o doente não deve receber Hemgenix

Além disso, antes da administração de Hemgenix, devem ser realizados testes iniciais da função hepática e avaliação do título preexistente de anticorpo neutralizante anti-AAV5; consulte a seção 4.4.

Posologia

A dose recomendada de Hemgenix é uma dose única de 2×10^{13} gc/kg de peso corporal correspondente a 2 ml/kg de peso corporal, administrada como uma perfusão intravenosa após diluição com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (ver seção 4.2 abaixo e seção 6.6).

Hemgenix pode apenas ser administrado uma vez.

Descontinuação da profilaxia com Fator IX humano exógeno

O início do efeito do tratamento com etranacogene dezaparvovec pode ocorrer várias semanas após a administração (ver secção 5.1). Portanto, o suporte hemostático com Fator IX humano exógeno pode ser necessário durante as primeiras semanas após a perfusão com etranacogene dezaparvovec para fornecer níveis suficientes de Fator IX para os primeiros dias após o tratamento. É recomendada a monitorização da atividade do Fator IX (por exemplo, semanalmente durante 3 meses) após a administração para acompanhar a resposta do doente ao etranacogene dezaparvovec.

Ao usar um ensaio *in vitro* de coagulação de um passo baseado no tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) para determinar a atividade do Fator IX em amostras de sangue dos doentes, os resultados da atividade do Fator IX no plasma podem ser afetados pelo tipo de reagente aPTT e pelo padrão de referência usado no ensaio. Isto é importante considerar particularmente ao mudar o laboratório e/ou reagentes usados no ensaio (ver seção 4.4). Portanto, recomenda-se a utilização do mesmo ensaio e reagentes para monitorizar a atividade do Fator IX ao longo do tempo.

Caso os níveis plasmáticos aumentados de atividade do Fator IX não sejam alcançados, a diminuição ou o sangramento não seja controlado ou retorne, é recomendado o teste pós-dose para inibidores do Fator IX juntamente com o teste de atividade do Fator IX.

Populações especiais

População idosa

Não são recomendados ajustes de dose em doentes idosos. Estão disponíveis dados limitados em doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.1).

Compromisso renal

Não são recomendados ajustes de dose em doentes com qualquer grau de compromisso renal.

Não foram estudadas a segurança e eficácia do etranacogene dezaparvovec em doentes com compromisso renal grave e doença renal terminal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não são recomendados ajustes de dose em doentes com alterações hepáticas (ver secções 4.3 e 5.2).

Não foram estudadas a segurança e eficácia de etranacogene dezaparvovec em doentes com insuficiência hepática grave. Etranacogene dezaparvovec é contraindicado em doentes com infeções hepáticas agudas ou crónicas não controladas, ou em doentes com fibrose hepática avançada conhecida ou cirrose (ver

secção 4.3). Este medicamento não é recomendado para uso em doentes com outros distúrbios hepáticos significativos (ver secções 4.4 e 5.2).

Doentes com VIH

Não são recomendados ajustes de dose em doentes VIH-positivos. Estão disponíveis dados limitados em doentes com infeção por VIH controlada.

População pediátrica

A segurança e eficácia do etranacogene dezaparvec não foram estudadas em crianças dos 0 aos 18 anos. Não há dados disponíveis.

Modo de administração

Hemgenix é administrado como uma perfusão intravenosa de dose única após diluição da dose necessária com solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Etranacogene dezaparvec não pode ser administrado por injeção ou bólus intravenosa.

Para instruções sobre a diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Taxa de perfusão

O medicamento diluído deve ser administrado a uma taxa de perfusão constante de 500 ml/hora (8 ml/min).

- Em caso de reação à perfusão durante a administração, a taxa de perfusão deve ser reduzida ou interrompida para garantir a tolerabilidade do doente. Se a perfusão for interrompida, pode ser reiniciada a uma taxa mais lenta quando a reação à perfusão estiver resolvida (ver secção 4.4).
- Se a velocidade de perfusão precisar ser reduzida, ou a perfusão for interrompida e reiniciada, a solução de etranacogene dezaparvec deve ser perfundida dentro do prazo de validade de etranacogene dezaparvec diluído, ou seja, dentro de 24 horas após a preparação da dose (ver secção 6.3).

Para instruções detalhadas sobre a preparação, manuseamento, medidas a tomar em caso de exposição acidental e eliminação de Hemgenix, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Infeções ativas, quer agudas ou crónicas não controladas.
- Doentes com fibrose hepática avançada conhecida ou cirrose (ver secção 4.4.).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Início do tratamento com Hemgenix

Doentes com anticorpos pré-existentes para o capsídeo do vetor AAV5

Os doentes devem ser avaliados quanto ao título de anticorpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes antes do tratamento com Hemgenix.

Anticorpos neutralizantes anti-AAV5 pré-existentes acima de um título de 1:678 podem impedir a expressão do transgene em níveis terapêuticos desejados e, assim, reduzir a eficácia da terapia com Hemgenix.

Os dados em doentes com anticorpos neutralizantes anti-AAV5 acima de 1:678 são limitados. Em 1 doente com um título pré-existente de anticorpo neutralizante anti-AAV5 de 1:3212 no estudo clínico,

não foi observada expressão de Fator IX e foi necessário reiniciar a profilaxia com Fator IX exógeno (ver secção 5.1).

Nos estudos clínicos com etranacogene dezaparvovec, para o subgrupo de doentes com anticorpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes detetáveis até um título de 1:678, os níveis médios de atividade do Fator IX estavam no mesmo intervalo, mas numericamente mais baixos em comparação com os do subgrupo de doentes sem anticorpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes detetáveis. No entanto, ambos os grupos de doentes, com e sem anticorpos neutralizantes anti-AAV5 pré-existentes detetáveis, demonstraram uma melhoria na proteção hemostática em comparação com a profilaxia padrão de Fator IX após a administração de etranacogene dezaparvovec (ver secção 5.1).

Condição hepática basal

Antes do tratamento com Hemgenix, as transaminases hepáticas do doente devem ser avaliadas e devem ser realizadas ultrassonografia hepática e elastografia. Isso inclui:

- teste enzimático (alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina (ALP) e bilirrubina total). Devem ser obtidos os resultados de ALT no mais tardar três meses antes de iniciar o tratamento e repetido o teste de ALT pelo menos uma vez antes da administração de Hemgenix para estabelecer a linha de base de ALT no doente.
- Avaliação hepática por ultrassons e elastografia obtida no mais tardar 6 meses antes da administração de Hemgenix.

No caso de alterações radiológicas no fígado e /ou aumento sustentado de enzimas hepáticas, deve ser considerada a consulta de um hepatologista para avaliar a elegibilidade do tratamento com Hemgenix (ver informação abaixo sobre Função hepática e monitorização do Fator IX).

Reações relacionadas com a perfusão – durante ou logo após a perfusão com Hemgenix

São possíveis reações à perfusão, incluindo reações de hipersensibilidade e anafilaxia (ver secção 4.8). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a reações à perfusão durante todo o período de perfusão e pelo menos por 3 horas após o término da perfusão.

A taxa de perfusão recomendada descrita na secção 4.2 deve ser rigorosamente respeitada para garantir a tolerabilidade do doente.

A suspeita de uma reação à perfusão requer o abrandamento ou interrupção da perfusão (ver secção 4.2). Com base na avaliação clínica, o tratamento com, por exemplo, um corticosteroide ou anti-histamínico pode ser considerado para o controlo de uma reação à perfusão.

Monitorização após o tratamento com Hemgenix

Hepatotoxicidade

A administração intravenosa de um vetor AAV dirigido ao fígado pode potencialmente levar a aumentos das transaminases hepáticas (transaminite). Presume-se que a transaminite ocorre devido a lesão imunomediada de hepatócitos transduzidos e pode reduzir a eficácia terapêutica da terapia genética.

Em estudos clínicos com etranacogene dezaparvovec, foram observados aumentos transitórios, assintomáticos e predominantemente ligeiros das transaminases hepáticas, mais frequentemente nos primeiros 3 meses após a administração de etranacogene dezaparvovec. Estes aumentos das transaminases resolveram-se quer espontaneamente quer com a administração de um corticosteroide (ver secção 4.8).

Para mitigar o risco de potencial hepatotoxicidade, as transaminases hepáticas do doente devem ser avaliadas e realizadas ultrassonografia e elastografia do fígado antes do tratamento (ver secção 4.2). Após a administração de Hemgenix, as transaminases devem ser cuidadosamente monitorizadas, por ex. uma vez por semana durante pelo menos 3 meses. Um ciclo de redução gradual de corticosteroides deve ser considerado no caso de aumento da ALT acima do limite superior normal ou duplicar os níveis basais do doente, juntamente com exames de atividade do Fator IX humano (ver secção 4.4 “Função hepática e monitorização do fator IX”). É recomendada monitorização de acompanhamento numa base regular das

transaminases em todos os doentes que tiveram aumento das enzimas hepáticas até que as enzimas hepáticas retornem aos valores basais.

Não foi estudada a segurança do etranacogene dezaparvovec em doentes com compromisso hepático grave, incluindo cirrose, fibrose hepática grave (por exemplo, sugestiva de ou igual a doença de estágio 3 de acordo com METAVIR [Meta-análise de dados histológicos em hepatite viral] ou uma pontuação de elastografia hepática (FibroScan) de ≥ 9 kPa), ou hepatite B e C não controlada (ver secções 4.3 e 5.2).

Ensaio de Fator IX

Os resultados dos testes de atividade do Fator IX são mais baixos se medidos por ensaio de substrato cromogénico (CSA) em comparação com o ensaio de coagulação de um passo (OSA).

Em estudos clínicos, a atividade de Fator IX pós-dose medida com CSA apresentou valores mais baixos, com a relação média de atividade de Fator IX de CSA para OSA variando de 0,408 a 0,547 (ver secção 5.1).

Função hepática e monitorização do Fator IX

Nos primeiros 3 meses após a administração de Hemgenix, o objetivo da monitorização hepática e do Fator IX é detetar aumentos na ALT, que podem ser acompanhados por diminuição da atividade do Fator IX e podem indicar a necessidade de iniciar o tratamento com corticosteroides (ver secções 4.2 e 4.8). Após os primeiros 3 meses de administração, a monitorização hepática e do Fator IX destina-se a avaliar rotineiramente a condição hepática e o risco de hemorragia, respetivamente.

Uma avaliação inicial da condição hepática (incluindo testes de função hepática dentro de 3 meses e avaliação recente de fibrose usando modalidades de imagem, como elastografia por ultrassom ou avaliações laboratoriais, dentro de 6 meses) deve ser obtida antes da administração de Hemgenix. Considere-se obter pelo menos duas medições de ALT antes da administração ou use uma média de medições de ALT anteriores (por exemplo, no período de 4 meses) para estabelecer a ALT inicial do doente. Recomenda-se que a função hepática seja avaliada por meio de uma abordagem multidisciplinar com envolvimento de um hepatologista para melhor ajustar a monitorização à condição individual do doente.

Recomenda-se (quando possível) usar o mesmo laboratório para testes hepáticos na linha de base e monitoração ao longo do tempo, particularmente durante o período de tempo para a tomada de decisão sobre o tratamento com corticosteroides, para minimizar o impacto da variabilidade inter laboratorial.

Após a administração, os níveis de atividade de ALT e Fator IX do doente devem ser monitorizados de acordo com a Tabela 1. Para auxiliar na interpretação dos resultados de ALT, a monitorização de ALT deve ser acompanhada pela monitorização de AST e creatina fosfoquinase (CPK) para ajudar a excluir causas alternativas para os aumentos de ALT (incluindo medicamentos ou agentes potencialmente hepatotóxicos, consumo de álcool ou exercício extenuante). Com base nos aumentos de ALT no doente, o tratamento com corticosteroides pode ser indicado (consulte Esquema de corticosteroides). Recomenda-se monitorização semanal, e conforme indicação clínica, durante a redução gradual do corticosteroide.

Os médicos assistentes devem assegurar a disponibilidade dos doentes para monitorização frequente dos parâmetros laboratoriais hepáticos e atividade do Fator IX após a administração.

Tabela 1. Monitorização da função hepática e da atividade do Fator IX

	Medição	Período de tempo	Frequência de monitorização^a
Antes da administração	Testes da função hepática	Em 3 meses antes da perfusão	Medição basal

	Avaliação de fibrose recente	Em 6 meses antes da perfusão	
Após administração	Atividade de ALT ^b e Fator IX	Nos primeiros 3 meses	Semanalmente
		Dos 4 aos 12 Meses (1 ano)	A cada 3 meses
		2 Anos	<ul style="list-style-type: none"> • A cada 6 meses para doentes com níveis de atividade do Fator IX > 5 UI/dL (ver ensaios Fator IX) • Considerar monitorização mais frequente em doentes com níveis de atividade Fator IX ≤ 5 UI/dL e considerar a estabilidade dos níveis do Fator IX e evidência de hemorragia
		Após 2 anos	<ul style="list-style-type: none"> • A cada 12 meses para doentes com níveis de atividade do Fator IX > 5 UI/dL (ver ensaios Fator IX) • Considerar monitorização mais frequente em doentes com níveis de atividade Fator IX ≤ 5 UI/dL e considerar a estabilidade dos níveis do Fator IX e evidência de hemorragia

^a Recomenda-se monitorização semanal, ou conforme indicação clínica, durante a redução gradual do corticosteroide. O ajuste da frequência de monitorização também pode ser indicado dependendo da condição individual.

^b A monitorização de ALT deve ser acompanhado pela monitorização de AST e CPK, para excluir causas alternativas para aumentos de ALT (incluindo medicamentos ou agentes potencialmente hepatotóxicos, consumo de álcool ou exercício extenuante).

Se um doente retomar o uso profilático de concentrados de Fator IX/agentes hemostáticos para controlo hemostático, considerar seguir monitorização e controlo consistentes com as instruções para esses agentes. Um check-up anual de saúde deve incluir testes de função hepática.

Regime de corticosteroides

Uma resposta imune à proteína do capsídeo AAV5 ocorrerá após a administração do etranacogene dezaparvovec. Isto pode, em alguns casos, levar a um aumento das transaminases hepáticas (transaminite) (ver acima e secção 4.8). Em caso de níveis de ALT elevados acima do limite superior normal ou duplicação da linha de base do doente nos primeiros 3 meses após a dose, o tratamento com corticosteroides deve ser considerado para diminuir a resposta imune, por exemplo, começando com 60 mg/dia de prednisolona ou prednisona por via oral (ver Tabela 2).

Recomenda-se ainda avaliar possíveis causas alternativas do aumento de ALT, incluindo administração de medicamentos ou agentes potencialmente hepatotóxicos, consumo de álcool ou exercício extenuante.

Deve ser considerado testar novamente os níveis de ALT dentro de 24 a 48 horas e, se clinicamente indicado, a realização de testes adicionais para excluir etiologias alternativas.

Tabela 2. Recomendação de tratamento com prednisolona em resposta a aumento de ALT

Tempo	Dose oral de Prednisolona (mg/dia)*
Semana 1	60
Semana 2	40
Semana 3	30
Semana 4	30
Dose de manutenção até que os níveis de ALT retomem aos níveis basais	20
Redução da dose após terem sido alcançados os níveis basais	Redução da dose diária em 5 mg/semana

*Medicamentos equivalentes à prednisolona também podem ser usados. Um regime imunossupressor combinado ou o uso de outra terapia imunossupressora também pode ser considerado em caso de falha ou contraindicação do tratamento com prednisolona (ver seção 4.5). Recomenda-se ainda a marcação de uma consulta multidisciplinar envolvendo um hepatologista, para melhor adequar a alternativa aos corticosteroides e a monitorização à condição individual do doente.

Risco de acontecimentos tromboembólicos

Os doentes com Hemofilia B têm, em comparação com a população em geral, um potencial reduzido de acontecimentos tromboembólicos (por exemplo, tromboembolismo pulmonar ou trombose venosa profunda) devido à deficiência congénita na cascata de coagulação. O alívio dos sintomas da Hemofilia B pela restauração da atividade do Fator IX pode expor os doentes ao risco potencial de tromboembolismo, conforme observado na população geral não hemofílica.

Em doentes com Hemofilia B com fatores de risco preexistentes para acontecimentos tromboembólicos, tais como história de doença cardiovascular ou cardiometabólica, arteriosclerose, hipertensão, diabetes, idade avançada, o risco potencial de trombogenicidade pode ser maior.

Nos estudos clínicos com etranacogene dezaparvec, não foram relatados acontecimentos tromboembólicos relacionados com o tratamento (ver seção 5.1). Além disso, não foram observados níveis de atividade suprafisiológica do Fator IX.

Medidas contraceptivas em relação à presença de DNA transgénico no sémén

Os doentes do sexo masculino devem ser informados sobre a necessidade de medidas contraceptivas para eles ou para as suas parceiras com potencial para engravidar (ver seção 4.6).

Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Os doentes tratados com Hemgenix não devem doar sangue, órgãos, tecidos e células para transplante. Esta informação é fornecida no Cartão do Doente, que deve ser entregue ao doente após o tratamento.

Doentes imunocomprometidos

Não foi incluído nenhum doente imunocomprometido, incluindo doentes submetidos a tratamento imunossupressor 30 dias antes da perfusão com etranacogene dezaparvec, em estudos clínicos com etranacogene dezaparvec. A segurança e eficácia deste medicamento nestes doentes não foram estabelecidas. O uso em doentes imunocomprometidos é baseado na avaliação do profissional de saúde,

levando em consideração a saúde geral do doente e o potencial para uso de corticosteroides após o tratamento com etranacogene dezaparovec.

Doentes VIH positivos

Estão disponíveis dados clínicos limitados em doentes com infeção por VIH controlada tratados com etranacogene dezaparovec (ver secções 4.2 e 5.1).

Não foram estabelecidas, em estudos clínicos com etranacogene dezaparovec, a segurança e eficácia em doentes com infeção por VIH não controlada com terapêutica antiviral, conforme demonstrado por contagens de CD4+ $\leq 200/\mu\text{L}$, (ver secção 4.3).

Doentes com infeções crónicas ativas ou não controladas

Não há experiência clínica com a administração de etranacogene dezaparovec em doentes com infeções agudas (como infeções respiratórias agudas ou hepatite aguda) ou infeções crónicas não controladas (como hepatite B crónica ativa). É possível que tais infeções agudas ou não controladas possam afetar a resposta a Hemgenix e reduzir sua eficácia e/ou causar reações adversas. É contraindicado o tratamento com Hemgenix em doentes com tais infeções, (ver secção 4.3).

Se houver sinais ou sintomas de infeções ativas agudas ou crónicas não controladas, o tratamento com Hemgenix deve ser adiado até que a infeção seja resolvida ou controlada.

Doentes com inibidores do Fator IX, monitorização do desenvolvimento de inibidores do Fator IX

Não há experiência clínica com a administração de etranacogene dezaparovec em doentes que têm ou tiveram inibidores do Fator IX. Não se sabe se ou até que ponto esses inibidores do Fator IX preexistentes podem afetar a segurança ou a eficácia de Hemgenix. O tratamento com Hemgenix não é indicado em doentes com antecedentes de inibidores do Fator IX (ver secção 4.1).

Nos estudos clínicos com etranacogene dezaparovec, os doentes não apresentavam inibidores do Fator IX detetáveis no estado basal e não foi observada formação de inibidores do etranacogene dezaparovec após o tratamento (ver secção 5.1).

Os doentes devem ser monitorizados por meio de observações clínicas apropriadas e testes laboratoriais para o desenvolvimento de inibidores do Fator IX após a administração de Hemgenix.

Uso de concentrados de Fator IX ou agentes hemostáticos após tratamento com etranacogene dezaparovec

Após a administração de etranacogene dezaparovec:

- Os concentrados de Fator IX/agentes hemostáticos podem ser usados em caso de procedimentos invasivos, cirurgia, trauma ou hemorragias, de acordo com as diretrizes de tratamento atuais para o controlo da Hemofilia e com base nos níveis atuais de atividade do Fator IX no doente.
- Se os níveis de atividade do Fator IX do doente estiverem consistentemente abaixo de 5 UI/dL e o doente apresentar episódios recorrentes de sangramento espontâneo, os médicos devem considerar o uso de concentrados de Fator IX para minimizar tais episódios, de acordo com as diretrizes de tratamento atuais para o controlo da Hemofilia. As articulações-alvo devem ser tratadas de acordo com as diretrizes de tratamento relevantes.

Tratamento repetido e impacto para outras terapias mediadas por AAV

Ainda não se sabe se ou sob quais condições a terapia com Hemgenix pode ser repetida e até que ponto os anticorpos endógenos de reação cruzada desenvolvidos podem interagir com os capsídeos dos vetores

AAV usados por outras terapias genéticas, impactando potencialmente a eficácia do tratamento (consulte a seção 4.4 mais acima).

Risco de malignidade como resultado da integração do vetor

A análise do local de integração foi realizada em amostras de fígado de um doente tratado com Hemgenix em estudos clínicos. As amostras foram coletadas um ano após a dose. A integração do vetor no DNA genómico humano foi observada em todas as amostras.

A relevância clínica dos eventos de integração individual não é conhecida até o momento, mas reconhece-se que a integração individual no genoma humano pode contribuir para o risco de malignidade.

Nos estudos clínicos, não foram identificadas malignidades relacionadas com o tratamento com etranacogene dezaparvec (ver secções 5.1 e 5.3). Caso ocorra uma malignidade, o titular da autorização de introdução no mercado deve ser contactado pelo profissional de saúde responsável pelo tratamento para obter instruções sobre a colheita de amostras de doentes para exame de potencial integração vetorial e análise do local de integração.

Recomenda-se que doentes com fatores de risco preexistentes para carcinoma hepatocelular (como fibrose hepática, hepatite C ou doença B, doença hepática gordurosa não alcoólica) sejam submetidos a exames regulares do fígado por ultrassom e sejam monitorizados regularmente quanto a aumentos de alfa-fetoproteína (AFP) (por exemplo, anualmente) durante pelo menos 5 anos após a administração de Hemgenix (ver também secção 4.3).

Acompanhamento a longo termo

Espera-se que os doentes sejam incluídos num estudo de acompanhamento para seguir os doentes com Hemofilia por 15 anos, para comprovar a segurança e eficácia a longo prazo da terapia genética com Hemgenix.

Teor de sódio e potássio

Este medicamento contém 35,2 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 1,8% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Este medicamento contém potássio, menos de 1 mmol (39 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente isento de potássio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Antes da administração de etranacogene dezaparvec, devem ser revistos os medicamentos tomados pelo doente para determinar se devem ser modificados para evitar antecipadamente interações descritas nesta seção.

Os medicamentos concomitantes dos doentes devem ser monitorados após a administração de etranacogene dezaparvec, particularmente durante o primeiro ano, e a necessidade de mudar os medicamentos concomitantes com base no estado de saúde hepática e risco do doente deve ser avaliada. Quando uma nova medicação é iniciada, recomenda-se uma monitorização rigorosa dos níveis de atividade de ALT e Fator IX (por exemplo, uma vez por semana a cada 2 semanas durante o primeiro mês) para avaliar os efeitos potenciais em ambos os níveis.

Não foram realizados estudos de interação *in vivo*.

Medicamentos ou substâncias hepatotóxicas

A experiência com o uso deste medicamento em doentes que recebem medicamentos hepatotóxicos ou usam substâncias hepatotóxicas é limitada. A segurança e eficácia do etranacogene dezaparvovec nestas circunstâncias não foram estabelecidas (ver secção 4.4).

Antes de administrar etranacogene dezaparvovec a doentes que recebem medicamentos potencialmente hepatotóxicos ou usam outros agentes hepatotóxicos (incluindo álcool, produtos fitoterapêuticos potencialmente hepatotóxicos e suplementos alimentares) e ao decidir sobre a aceitabilidade de tais agentes após o tratamento com etranacogene dezaparvovec, os médicos devem considerar que eles podem reduzir a eficácia de etranacogene dezaparvovec e aumentar o risco de reações hepáticas mais graves, particularmente durante o primeiro ano após a administração de etranacogene dezaparvovec (ver secção 4.4).

Interações com agentes que podem reduzir ou aumentar as concentrações plasmáticas de corticosteroides

Agentes que podem reduzir ou aumentar a concentração plasmática de corticosteroides (por exemplo, agentes que induzem ou inibem o citocromo P450 3A4) podem diminuir a eficácia do regime de corticosteroides ou aumentar seus efeitos indesejáveis (ver secção 4.4).

Vacinação

Antes da perfusão com etranacogene dezaparvovec, certifique-se de que as vacinas do doente estão atualizadas. O esquema de vacinação do doente pode precisar ser ajustado para acomodar a terapia imunomoduladora concomitante (ver secção 4.4). Vacinas vivas não devem ser administradas a doentes durante terapia imunomoduladora.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Não foram realizados estudos específicos de fertilidade /embriofetais em animais para substanciar se o uso em mulheres com potencial para engravidar e durante a gravidez pode ser prejudicial para o recém-nascido (risco teórico de integração do vetor viral nas células fetais por transmissão vertical).

Não há dados disponíveis para recomendar uma duração específica de medidas contraceptivas em mulheres com potencial para engravidar. Portanto, Hemgenix não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar.

Contraceção após administração em homens

Em estudos clínicos, após a administração de etranacogene dezaparvovec, o DNA do transgene foi temporariamente detetável no sêmen (ver secção 5.2).

Durante 12 meses após a administração de etranacogene dezaparvovec, os doentes com potencial reprodutivo e as suas parceiras com potencial para engravidar têm de prevenir ou adiar a gravidez utilizando contraceção de barreira.

Homens tratados com Hemgenix não devem doar sêmen para minimizar o risco potencial de transmissão paterna da linhagem germinativa (ver secção 4.4).

Gravidez

Não está disponível experiência relativa à utilização deste medicamento durante a gravidez. Não foram conduzidos estudos de reprodução animal com Hemgenix. Não se sabe se este medicamento pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Hemgenix não deve ser utilizado durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o etranacogene dezaparovec é excretado no leite humano. Não pode ser excluído o risco para os recém-nascidos/lactentes. Hemgenix não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Os efeitos sobre a fertilidade masculina foram avaliados em estudos com ratinhos. Não foi observado qualquer impacto adverso na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da perfusão com etranacogene dezaparovec sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Devido a potenciais reações adversas, como tontura temporária, fadiga e dor de cabeça que têm ocorrido logo após a administração de etranacogene dezaparovec, os doentes devem ser aconselhados a ter cuidado ao conduzir e utilizar máquinas até que tenham certeza de que este medicamento não os afeta adversamente (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas medicamentosas (RAMs) mais frequentemente notificadas em estudos clínicos com etranacogene dezaparovec foram dor de cabeça (muito frequente; 31,6% dos doentes), aumentos de ALT (muito frequente; 22,8% dos doentes), aumentos de AST (muito frequente; 17,5% dos doentes) e doença semelhante à gripe (muito frequente; 14% dos doentes).

Lista tabular de reações adversas

A Tabela 3 mostra ao resumo geral das RAMs de ensaios clínicos com etranacogene dezaparovec em 57 doentes. As RAMs são classificadas de acordo com a classe de órgãos do sistema MedDRA e frequência. As RAMs são listadas com base na seguinte convenção para categorias de frequência: muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muito rara ($< 1/10000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de frequência.

Tabela 3. Reações adversas de estudos clínicos com etranacogene dezaparovec

Classe de órgão do Sistema MedDRA (SOC)	Reação adversa (termo preferido)	Frequência por doente
Doenças do Sistema Nervoso	Cefaleia	Muito frequente
	Tonturas	Frequente
Doenças Gastrointestinais	Náusea	Frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração Exames complementares de diagnóstico	Doença tipo gripe	Muito frequente
	Fatiga, sensação de mau estar	Frequente
	Aumento de alanina aminotransferase, aumento da proteína C-reativa, aumento de aspartato aminotransferase	Muito frequente
	Aumento de creatina fosfoquinase sanguínea, aumento de bilirrubina no sangue	Frequente
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reações relacionadas com a perfusão (hipersensibilidade, reações no local da perfusão, tonturas, prurido ocular, rubor, dor abdominal superior, urticaria, desconforto no peito, pirexia)	Muito frequente *

*A frequência resulta de reações combinadas relacionadas com a perfusão de conceito médico semelhante. Reações individuais à perfusão ocorreram em 1 a 2 indivíduos com frequência frequente (incidência de 1,8 a 3,5%).

Alterações hepáticas laboratoriais

A Tabela 4 descreve alterações hepáticas laboratoriais após a administração de Hemgenix. Os aumentos de ALT são ainda caracterizados, uma vez que podem ser acompanhados por diminuição da atividade do Fator IX e podem indicar a necessidade de iniciar o tratamento com corticosteroides (ver secção 4.4).

Tabela 4. Alterações hepáticas laboratoriais em doentes que receberam 2×10^{13} gc/kg de peso corporal de etranacogene dezaparvec em estudos clínicos

Aumentos de parâmetros laboratoriais^a	Número de doentes (%) N = 57
Aumentos ALT > LSN^b	23 (40,4%)
> LSN – 3,0 x LSN ^c	17 (29,8%)
> 3,0 – 5,0 x LSN ^d	1 (1,8%)
> 5,0 – 20,0 x LSN ^e	1 (1,8%)
Aumentos AST > LSN^b	24 (42,1%)
> LSN – 3,0 x LSN ^c	19 (33,3%)
> 3,0 – 5,0 x LSN ^d	4 (7,0%)
Aumentos Bilirrubina > LSN^b	14 (24,6%)
> LSN – 1,5 x LSN ^c	12 (21,1%)

Abreviaturas: LSN = Limite superior normal; TCCRA = Terminologia Comum de Critérios para Reações Adversas

^a São apresentados os intervalos mais altos de valores de TCCRA pós dose

^b nem todos os doentes com alterações laboratoriais >LSN alcançaram TCCRA de grau 1 devido a níveis basais elevados

^cTCCRA Grau 1

^dTCCRA Grau 2

^eTCCRA Grau 3

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações relacionadas com a perfusão

Nos estudos clínicos com etranacogene dezaparvec, foram observadas reações relacionadas com a perfusão de gravidade leve a moderada em 7/57 (12,3%) indivíduos. A perfusão foi temporariamente interrompida em 3 doentes e retomada numa taxa de perfusão mais lenta após o tratamento com anti-histamínicos e/ou corticosteroides. Em 1 doente, a perfusão foi interrompida e não foi retomada (ver secção 5.1).

Transaminite imunomediada

Nos estudos clínicos, ocorreram reações adversas de aumentos de ALT decorrentes do tratamento em 13/57 (22,8%) doentes. O início do aumento de ALT variou do dia 22 ao 787 após a dose. Nove dos 13 doentes com aumentos de ALT receberam um ciclo reduzido de corticosteroide. A duração média do tratamento com corticosteroides para esses doentes foi de 81,4 dias. Nove dos 13 doentes com aumentos de ALT também apresentaram aumentos de AST. Todas as reações adversas de aumentos de ALTs emergentes do tratamento não foram graves e foram resolvidos em 3 a 127 dias.

Imunogenicidade

Nos estudos clínicos com etranacogene dezaparvec, não foi observado desenvolvimento de inibidores do Fator IX.

Foi observada uma resposta imune humoral sustentada esperada ao capsídeo AAV5 perfundido em todos os doentes tratados com etranacogene dezaparvec. Os níveis de anticorpo anti-AAV5 aumentaram acima do limite superior de quantificação de 1:8748 na semana 3 pós-dose e permaneceram elevados acima do limite superior de quantificação, conforme medido no mês 24 pós-dose.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).*

4.9 Sobredosagem

Não há dados de estudos clínicos sobre sobredosagem com etranacogene dezaparvec.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: ainda não atribuído

Código ATC: ainda não atribuído

Mecanismo de ação

Etranacogene dezaparvec é um medicamento de terapia genética projetado para introduzir uma cópia da sequência de DNA que codifica o Fator IX humano nos hepatócitos para atuar na causa principal da doença de hemofilia B. O etranacogene dezaparvec consiste numa sequência de DNA de codificação otimizada por códons da variante Pádua com ganho de função do Fator IX humano (hFIXco-Pádua), sob o controlo do promotor LP1 específico do fígado, encapsulado em vetor viral adeno- associado recombinante não replicante do serotipo 5 (AAV5) (ver secção 2.1).

Após perfusão intravenosa única, o etranacogene dezaparvec atinge preferencialmente as células do fígado, onde o DNA do vetor permanece quase exclusivamente na forma episomal (ver secção 5.3 abaixo). Após a transdução, o etranacogene dezaparvec direciona a expressão específica do fígado a longo prazo da proteína Fator IX-Pádua. Como resultado, o etranacogene dezaparvec resolve parcialmente ou completamente a deficiência da atividade pró-coagulante do Fator IX circulante em doentes com hemofilia B.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e a eficácia do etranacogene dezaparvec foram avaliadas em 2 estudos prospetivos, abertos, de dose única, de braço único, um estudo de fase 2b realizado nos EUA e um estudo multinacional de fase 3 realizado nos EUA, Reino Unido e UE. Ambos os estudos incluíram doentes adultos do género masculino (intervalo de peso corporal: 58 a 169 kg) com Hemofilia B moderadamente grave ou grave ($\leq 2\%$ da atividade do Fator IX; N=3 na fase 2b e N=54 na fase 3), que receberam uma dose intravenosa única de 2×10^{13} gc/kg de peso corporal de etranacogene dezaparvec e entraram num período de acompanhamento de 5 anos.

No estudo principal de fase 3, um total de N=54 doentes do género masculino, com idades entre 19 e 75 anos no início do estudo (n=47 ≥ 18 e < 65 anos; n=7 ≥ 65 anos) com Hemofilia B moderadamente grave ou grave completaram ≥ 6 meses de fase preliminar observacional com uma rotina de cuidados padronizados de profilaxia de Fator IX, após a qual os doentes receberam uma dose intravenosa única de etranacogene dezaparvec. As visitas de acompanhamento pós-tratamento ocorreram regularmente, com 53/54 doentes completando pelo menos 18 meses de acompanhamento. Um doente, com 75 anos de idade na triagem, morreu de choque cardiogénico no mês 15 após a dose, um evento confirmado não relacionado ao tratamento. Os restantes 53/54 doentes continuam o acompanhamento por um total de 5 anos após a dose. Destes, 1 doente recebeu uma dose parcial (10%) de etranacogene dezaparvec devido a uma reação à perfusão durante a administração. Todos os doentes estavam em terapia profilática de reposição de Fator IX antes da administração de etranacogene dezaparvec. Anticorpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes estavam presentes em 21/54 (38,9%) doentes no início do estudo.

O objetivo primário de eficácia para o estudo de fase 3 foi avaliar a redução da taxa de sangramento anual (ABR) entre o mês 7 e 18 após a dose, ou seja, após o estabelecimento da expressão estável do fator IX no mês 6 após a dose, em comparação com o período preliminar observacional. Para tal, foram considerados todos os episódios hemorrágicos, independentemente da avaliação do investigador. Os resultados de eficácia mostraram superioridade de etranacogene dezaparvec em relação à profilaxia contínua de rotina com Fator IX (ver Tabela 5).

Tabela 5. Acontecimentos de sangramento e Taxas anuais de sangramento

Número	≥6-meses Período preliminar FAS (N=54)	7-18 meses pós-dose FAS (N=54)	≥6-meses Período preliminar (N=53) ^{***}	7-18 meses pós-dose (N=53) ^{***}
Número de doentes com sangramento	40 (74,1%)	20 (37,0%)	40 (75,5%)	19 (35,8%)
Número de doentes com 0 sangramentos	14 (25,9%)	34 (63,0%)	13 (24,5%)	34 (64,2%)
Número de quaisquer sangramentos	136	54	136	49
Número de anos doentes com sangramento	33,12	49,78		
ABR ^{**} Ajustado [*] (95% IC) para quaisquer sangramentos	4,19 (3,22, 5,45)	1,51 (0,81, 2,82)	3,89 (2,93, 5,16)	1,07 (0,63, 1,82)
Redução ABR (preliminar a pós-tratamento) 2-lados 95% IC Wald 1-lado valor p ^{****}	-	64% (36%, 80%) 0,0002		72% (57%,83%) p<0,0001
Número de doentes com sangramentos graves	10 (18,5%)	7 (13%)	-	-
Número de doentes com sangramentos muito graves	3 (5,6%)	2 (3,7%)	-	-
ABR Ajustado para sangramentos espontâneos 1-lado valor-p	1,52	0,44 p=0,0034	-	-
ABR Ajustado sangramento nas articulações 1-lado valor-p	2,35	0,51 p<0,0001	-	-
ABR Ajustado para sangramentos traumáticos 1-lado valor-p	2,09	0,62 p<0,0001	-	-

Abreviaturas: ABR = taxa de sangramento anualizada; FAS = Conjunto de Análise Completo incluindo todos os 54 doentes tratados; IC = intervalo de confiança

*ABR ajustado: A taxa de ABR ajustada e a comparação de ABR entre o período inicial e pós-tratamento foi estimada a partir de um modelo estatístico (ou seja, a partir de equações de estimativas generalizadas de medidas repetidas, modelo de regressão binomial negativo, contabilizando o desenho pareado do estudo com um parâmetro compensatório para contabilizar os períodos de coleta diferenciais. O período de tratamento foi incluído como uma co variável categórica.)

**O ABR foi medido do mês 7 ao mês 18 após a perfusão com etranacogene dezaparvec, garantindo que esse período representasse a expressão do Fator IX em estado estacionário do transgene.

***Os dados da população incluem todos os doentes tratados, exceto um doente com o título de anticorpo neutralizante anti-AAV5 preexistente de 1:3212 que não respondeu ao tratamento, ou seja, não apresentou expressão e atividade do Fator IX após a dose.

**** Valor de p de 1 lado ≤0,025 para pós-tratamento/preliminar<1 foi considerado estatisticamente significativo.

Após dose única de etranacogene dezaparvec, foram observados aumentos clinicamente relevantes na atividade do Fator IX, medidos pelo ensaio de uma etapa (baseado em aPTT) (ver Tabela 6). A atividade do Fator IX também foi medida por ensaio cromogénico e os resultados foram mais baixos em comparação com os resultados do ensaio de uma etapa (baseado em aPTT) com a razão média da atividade do fator IX cromogénica de uma etapa variando de 0,408 a 0,547 do mês 6 ao mês 24 pós-dose.

Tabela 6. Atividade do Fator IX não contaminada² aos meses 6, 12, 18 e 24 (FAS; ensaio de uma etapa (baseada em aPTT))

	Linha basal¹ (N=54) ²	6 meses pós-dose (N=51) ²	12 meses pós-dose (N=50) ^{2#}	18 meses pós-dose (N=50) ²	24 meses pós-dose⁵ (N=50) ²
Média % (DP)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,40)	36,66 (18,96)
Mediana % (min, max)	1,0 (1,0, 2,0)	37,30 (8,2, 97,1)	39,90 (5,9, 113,0)	33,55 (4,5, 122,9)	33,85 (4,7, 99,2)
Alteração desde a linha basal Média (SE) dos quadrados mínimos (LS) ³ 95% IC 1-lado valor p ⁴	n.a.	36,18 (2,432) 31,41, 40,95 p<0,0001	38,81 (2,442) 34,01, 43,60 p<0,0001	34,31 (2,444) 29,52, 39,11 p<0,0001	34,13 (2,325) 29,57, 38,69 p<0,0001

Abreviações: aPTT = Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado; IC = intervalo de confiança; FAS = Conjunto de Análise Completo incluindo todos os 54 doentes tratados; LS = quadrados mínimos; máx = máximo; min = mínimo; n.a. = não aplicável; DP = desvio padrão; SE = erro padrão.

¹ Linha basal: a atividade basal do Fator IX foi imputada com base no histórico individual da gravidade de Hemofilia B documentada no formulário de reporte do caso. Se o indivíduo tivesse deficiência grave de Fator IX documentada (nível plasmático de Fator IX <1%), seu nível de atividade basal de Fator IX era imputado como 1%. Se o sujeito tivesse documentado deficiência de Fator IX moderadamente grave (nível plasmático de Fator IX ≥1% e ≤2%), seu nível de atividade de Fator IX basal foi imputado como 2%.

² Não contaminadas: foram excluídas as amostras de sangue coletadas em 5 meias-vidas de uso de Fator IX exógeno. Tanto a data quanto a hora do uso do Fator IX exógeno e a coleta de sangue foram consideradas na determinação da contaminação. Doentes com valores zero pós-tratamento do laboratório central não contaminado tiveram sua alteração da linha de base atribuída a zero para esta análise e tiveram seus valores pós-linha de base definidos iguais ao valor da linha de base. O Fator IX basal foi imputado com base no histórico dos doentes de gravidade da Hemofilia B documentada no formulário de reporte de caso. O FAS incluiu 1 doente que recebeu apenas 10% da dose planeada, 1 doente que morreu no mês 15 após a dose devido a doença concomitante não relacionada, 1 doente com título de 1:3212 de anticorpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes que não responderam a tratamento e 1 doente com contaminação por fator IX exógeno. Assim, os dados populacionais incluíram 54 a 50 doentes com amostras não contaminadas.

³ Média dos Quadrados Mínimos (SE): média das medidas repetidas por modelo misto linear com visita como uma co variável categórica.

⁴ O valor p, 1 lado ≤0,025 para pós-tratamento acima da linha de base foi considerado estatisticamente significativo.

⁵ Para o mês 24, os dados foram baseados em uma análise ad hoc e o valor-p não foi ajustado para multiplicidade.

O início da expressão da proteína Fator IX pós-dose foi detetável desde a primeira medição não contaminada na semana 3. Em geral, embora mais variável, o perfil cinético da proteína Fator IX durante o período pós-tratamento seguiu uma tendência semelhante à atividade do Fator IX.

A análise de durabilidade da atividade do Fator IX mostrou níveis estáveis de Fator IX de 6 meses até 24 meses. A análise de durabilidade mostrou uma tendência semelhante da atividade do Fator IX pós-

dose para etranacogene dezaparvec como para o predecessor, a terapia genética rAAV5-hFIX que codifica o Fator IX humano de tipo selvagem em um estudo clínico anterior, que mostrou atividade estável do Fator IX pós-dose de 6 meses até 5 anos (ver secção 5.3).

Embora a atividade média do Fator IX numericamente inferior tenha sido observada em doentes com anticorpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes, não foi identificada nenhuma correlação clinicamente significativa entre o título preexistente nos doentes de anticorpo anti-AAV5 e sua atividade de Fator IX 18 meses após a dose (consulte a Tabela 7). Em 1 doente com um título de 1:3212 para anticorpos anti-AAV5 preexistentes na triagem, não foi observada resposta ao tratamento com etranacogene dezaparvec, sem expressão e atividade do Fator IX.

Tabela 7. Níveis de atividade de Fator IX endógeno pós-dose em doentes com e sem anticorpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes (FAS; ensaio de uma-etapa (com base em aPTT))

	Número de doentes	Média da atividade do Fator IX (%) (DP)	Média da atividade do Fator IX (%) (min, max)	Alteração da Linha de Base		
				Média dos Quadrados Mínimos (SE) [†]	95% IC	Valor p, 1 lado
com anticorpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes						
Linha de base	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0, 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
Mês 6	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2, 90,4)	30,79 (3,827)	23,26, 38,32	<0,0001
Mês 12	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5, 73,6)	31,59 (3,847)	24,02, 39,16	<0,0001
Mês 18	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3, 57,9)	26,83 (3,854)	19,24, 34,41	<0,0001
Mês 24	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1, 88,3)	28,35 (3,928)	20,62, 36,08	<0,0001
sem anticorpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes						
Linha de base	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0, 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
Mês 6	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4, 97,1)	39,46 (3,172)	33,23, 45,69	<0,0001
Mês 12	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9, 113,0)	43,07 (3,176)	36,83, 49,31	<0,0001
Mês 18	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5, 122,9)	38,72 (3,172)	32,49, 44,95	<0,0001
Mês 24	33	38,55 (19,19)	25,40 (4,7, 99,2)	37,40 (2,933)	31,64, 43,16	<0,0001

Abreviações: FAS = Conjunto de Análise Completo incluindo todos os 54 doentes tratados; aPTT = tempo de tromboplastina parcial ativada; IC = intervalo de confiança; LS = quadrados mínimos; máx = máximo; min = mínimo; n.a. = não aplicável; DP = desvio padrão; SE = erro padrão.

[†]Média quadrados dos mínimos (SE): de medidas repetidas do modelo linear misto com a visita como uma co variável categórica.

O estudo também demonstrou a superioridade do etranacogene dezaparvec 18 meses após a dose sobre a profilaxia exógena de rotina com Fator IX no período preliminar (ver Tabela 8). O ABR para episódios hemorrágicos tratados com Fator IX durante o mês 7 a 18 no período pós-dose foi reduzido em 77% (ver Tabela 5).

Tabela 8. Taxas de sangramento anualizadas em episódios de sangramento tratados com Fator IX

	Período preliminar ≥6-meses FAS (N=54)	7-18 meses pós-dose FAS (N=54)
Número de doentes com sangramentos tratados com Fator IX	37/54 (68,5%)	15/54 (27,8%)
Número de sangramentos tratados com Fator IX	118	30
ABR Ajustado (95% IC) para sangramentos tratados com Fator IX	3,65 (2,82, 4,74)	0,84 (0,41, 1,73)
Razão ABR para sangramentos tratados com Fator IX (pós-tratamento ao início) 2-lados 95% IC Wald 1-lado valor p	-	0,23 (0,12, 0,46) p<0,0001
ABR Ajustado (95% IC) para sangramentos espontâneos tratados com Fator IX	1,34 (0,87, 2,06)	0,45 (0,15, 1,39)
Razão ABR para sangramentos espontâneos tratados com Fator IX (pós-tratamento ao início) 2-lados 95% IC Wald 1-lado valor p	-	0,34 (0,11, 1,00) p= 0,0254
ABR Ajustado (95% IC) para sangramentos nas articulações tratados com Fator IX	2,13 (1,58, 2,88)	0,44 (0,19, 1,00)
Razão ABR para sangramentos nas articulações tratados com Fator IX (pós-tratamento ao início) 2-lados 95% IC Wald 1-lado valor p	-	0,20 (0,09, 0,45) p<0,0001

Abreviações: ABR = taxa de sangramento anualizada; FAS = Conjunto de Análise Completo incluindo todos os 54 doentes tratados; IC = intervalo de confiança

O consumo médio da terapêutica de reposição de Fator IX diminuiu significativamente em 248.825,0 UI/ano/doente (98,42%; unilateral p<0,0001) entre o mês 7 e 18 e em 248.392,6 UI/ano/doente (96,52%; unilateral p<0,0001) entre o mês 7 e o 24 após o tratamento com etranacogene dezaparvec em comparação com a profilaxia de rotina padrão com Fator IX durante o período preliminar. Do dia 21 até os meses 7 a 24, 52 de 54 (96,3%) dos doentes tratados permaneceram livres da profilaxia contínua de Fator IX por rotina.

No geral, foram observados resultados semelhantes aos 24 meses após a dose no estudo de fase 3. É de salientar que nenhum dos doentes apresentou evidência de inibidores neutralizantes do Fator IX derivado do etranacogene dezaparvec mais de 2 anos após a dose. Da mesma forma, nenhum dos 3 doentes inscritos no estudo de fase 2b apresentou evidência de inibidores neutralizantes durante o período de 3 anos após a dose. Os 3 doentes demonstraram aumentos clinicamente relevantes na atividade do Fator IX e descontinuaram sua profilaxia de reposição de Fator IX por rotina durante o período de 3 anos após a dose.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Hemgenix em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento de Hemofilia B (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Aprovação condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição, biotransformação e eliminação

Espera-se que a proteína Fator IX derivada do etranacogene dezaparvovec produzida no fígado sofra uma distribuição e vias catabólicas semelhantes às da proteína nativa endógena Fator IX em pessoas sem deficiência de Fator IX (ver secção 5.1).

Farmacocinética clínica da eliminação

A farmacocinética da excreção foi caracterizada após a administração de etranacogene dezaparvovec, usando um ensaio sensível de reação em cadeia da polimerase (PCR) para detetar sequências de DNA vetorial em amostras de sangue e sêmen, respetivamente. Este ensaio é sensível ao DNA transgénico, incluindo fragmentos de DNA degradado. Não indica se o DNA está presente no capsídeo do vetor, nas células ou na fase fluida da matriz (por exemplo, plasma sanguíneo, fluido seminal) ou se o vetor intacto está presente.

No estudo de fase 3, DNA vetorial detetável com concentrações máximas de DNA vetorial pós-dose foi observado no sangue (n = 53/54) e sêmen (n = 42/54) num tempo médio (T_{max}) de 4 horas e 42 dias, respetivamente. As concentrações máximas médias foram $2,2 \times 10^{10}$ cópias/ml e $3,8 \times 10^5$ cópias/ml no sangue e no sêmen, respetivamente. Depois de atingir o máximo em uma matriz, a concentração de DNA transgene diminui gradualmente. O nível negativo de eliminação em doentes foi definido como tendo 3 amostras consecutivas com concentração de DNA vetorial abaixo do limite de deteção (<LOD). Usando esta definição, um total de 56% (30/54) dos doentes atingiram a ausência de DNA vetorial no sangue e 69% (37/54) no sêmen no mês 24. O tempo médio até a ausência de excreção foi de 52,3 semanas no sangue e 45,8 semanas no sêmen 24 meses após a dose. Vários indivíduos não obtiveram o número necessário de amostras de sangue e sêmen para avaliar o nível de excreção de acordo com a definição. Considerando os resultados de eliminação obtidos das 2 amostras consecutivas finais disponíveis, um total de 40/54 (74%) e 47/54 (87%) doentes foram identificados como tendo atingido a ausência de DNA vetorial de sangue e sêmen, respetivamente, aos 24 meses pós-dose.

Farmacocinética em populações especiais

Doentes com compromisso renal

No estudo de fase 3, a maioria (n=45) dos doentes apresentava função renal normal (depuração de creatinina (CL_{Cr}) = ≥ 90 ml/min definido pela equação de Cockcroft-Gault), 7 doentes apresentavam compromisso renal leve (CL_{Cr} = 60 a 89 ml/min) e 1 doente apresentou compromisso renal moderado (CL_{Cr} = 30 a 59 ml/min).

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na atividade do Fator IX entre estes doentes.

Etranacogene dezaparvovec não foi estudado em doentes com insuficiência renal grave (CL_{Cr} = 15 a 29 ml/min) ou doença renal terminal (CL_{Cr} <15 ml/min).

Doentes com compromisso hepático

No estudo de fase 3, os doentes com vários graus de esteatose hepática na linha de base não apresentaram diferentes níveis de atividade do Fator IX clinicamente relevantes.

Não foram estudados doentes com compromisso hepático grave e fibrose avançada (ver secções 4.2 e 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade geral

Os estudos pré-clínicos foram iniciados com um medicamento de terapia genética empregando o vírus adeno-associado recombinante sorotipo 5 (rAAV5) expressando o tipo selvagem do Fator IX da coagulação humano (rAAV5-hFIX). O etranacogene dezaparvec (rAAV5-hFIX-Pádua) foi subsequentemente desenvolvido a partir do rAAV5-hFIX pela introdução de uma alteração de 2 nucleotídeos no transgene para o fator IX humano, gerando assim a variante Pádua natural do Fator IX, que exibe atividade significativamente aumentada (consulte a seção 5.1).

O nível sem efeito adverso observável (NOAEL) foi observado em 9×10^{13} gc/kg de peso corporal em primatas não humanos, o que é aproximadamente 5 vezes superior à dose humana de etranacogene dezaparvec de 2×10^{13} gc/kg de peso corporal.

A biodistribuição do etranacogene dezaparvec e seu predecessor, a terapia genética do Fator IX humano selvagem, foi avaliada em ratinhos e primatas não humanos após administração intravenosa (ver seção 5.3). A distribuição preferencial dependente da dose para o fígado foi confirmada para ambos os vetores e sua expressão de transgene.

Genotoxicidade

Os riscos genotóxicos e reprodutivos foram avaliados com o rAAV5-hFIX.

A análise do local de integração no DNA genômico do hospedeiro foi realizada em tecido hepático de ratinhos e primatas não humanos injetados com rAAV5-hFIX até uma dose de $2,3 \times 10^{14}$ gc/kg de peso corporal, correspondendo a aproximadamente 10 vezes mais que a dose clínica em humano. As sequências de DNA do vetor rAAV5-hFIX recuperadas representavam quase exclusivamente formas epissomais que não estavam integradas ao DNA hospedeiro. O baixo nível restante de DNA rAAV5-hFIX integrado foi distribuído por todo o genoma do hospedeiro sem integração preferencial em genes associados à mediação de transformação maligna em humanos (ver seção 4.4 Risco de malignidade como resultado da integração do vetor).

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos específicos de carcinogenicidade com etranacogene dezaparvec.

Embora não existam modelos animais totalmente adequados para avaliar o potencial tumorigênico e carcinogênico do etranacogene dezaparvec em humanos, os dados toxicológicos não sugerem preocupação quanto à tumorigenicidade.

Toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento dedicados, incluindo avaliações embrio-fetais e de fertilidade, com etranacogene dezaparvec, uma vez que os homens constituem a maioria da população de doentes a ser tratada com Hemgenix. O risco de transmissão germinativa após a administração de $2,3 \times 10^{14}$ gc/kg de peso corporal rAAV5-hFIX, ou seja, uma dose aproximadamente 10 vezes maior do que a recomendada para humanos, foi avaliado em ratinhos. A administração de rAAV5-hFIX resultou em DNA vetorial detetável nos órgãos reprodutivos e no esperma de animais machos. No entanto, após o acasalamento desses ratinhos com fêmeas virgens 6 dias após a administração, o DNA do vetor rAAV5-hFIX não foi detetado nos tecidos reprodutivos femininos nem na descendência, indicando ausência de transmissão paterna da linhagem germinativa.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose

Polissorbato-20

Cloreto de Potássio

Fosfato de potássio
Cloreto de Sódio
Fosfato de sódio
Ácido clorídrico (para ajuste de pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

24 meses

Após a diluição

Uma vez diluído com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) (ver secção 6.6), Hemgenix pode ser conservado a 15 °C - 25 °C no saco de perfusão protegido da luz. No entanto, a administração da dose de etranacogene dezaparvovec ao doente deve ser concluída até 24 horas após a preparação da dose.

A estabilidade após a diluição foi estabelecida para o polímero de polietileno/polipropileno (PE/PP), sacos de perfusão isentas de cloreto de polivinil (PVC) com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Diluir antes de usar.

Para condições de conservação após diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente <e equipamento especial para utilização, administração ou implantação>

10 ml de solução em frasco para injetáveis de vidro Tipo I com rolha (borracha clorobutílica), selo de alumínio com tampa *flip-off* (destacável).

Hemgenix é fornecido num frasco para injetáveis contendo 10 ml.

O número total de frascos para injetáveis em cada embalagem corresponde à dose necessária para cada doente individual, dependendo do peso corporal, e é fornecido na embalagem.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções a ter antes de manusear ou administrar o medicamento

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados (OGM).

Deve ser usado equipamento de proteção individual, incluindo luvas, óculos de segurança, roupas de proteção e máscaras, durante a preparação e administração de etranacogene dezaparvovec.

Preparação de etranacogene dezaparvovec antes da administração

1. Use técnicas assépticas durante a preparação e administração de etranacogene dezaparvovec.

2. Use o(s) frasco(s) para injetáveis de etranacogene dezaparovec apenas uma vez (frasco(s) para injetáveis de uso único).
3. Verifique a dose necessária de etranacogene dezaparovec com base no peso corporal do doente. O número total de frascos para injetáveis em cada embalagem final corresponde à dose necessária para cada doente individual com base no peso corporal.
4. Etranacogene dezaparovec tem de ser diluído com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) antes da administração.
 - Retirar o volume da dose calculada de Hemgenix (em ml) do(s) saco(s) de perfusão de 500 ml com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). O volume a ser retirado varia de acordo com o peso corporal do doente.
 - o Para doentes com <120 kg de peso corporal, retire o volume de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) correspondente à dose total de Hemgenix (em ml) de uma saco de perfusão de 500 ml.
 - o Para doentes com ≥120 kg de peso corporal, retire o volume de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) correspondente à dose total de Hemgenix (em ml) de dois sacos de perfusão de 500 ml, retirando metade do volume de cada um dos dois sacos de perfusão de 500 ml.
 - Adicione subsequentemente a dose necessária de etranacogene dezaparovec ao(s) saco(s) de perfusão para que o volume total em cada saco de perfusão seja de 500 ml.
5. Adicione a dose de Hemgenix diretamente na solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Não adicione a dose de Hemgenix ao ar no saco de perfusão durante a diluição.
6. Inverta suavemente o(s) saco(s) de perfusão pelo menos 3 vezes para misturar a solução e assegurar uma distribuição uniforme do medicamento diluído.
7. Para evitar a formação de espuma:
 - Não agite o(s) frasco(s) para injetáveis de etranacogene dezaparovec e o(s) saco(s) de perfusão preparado(s).
 - Não use agulhas de filtro durante a preparação de etranacogene dezaparovec.
8. Para reduzir o risco de derramamento e/ou formação de aerossol, o(s) sacos(s) de perfusão deve(m) ser fornecida(s) conectada(s) a um tubo de perfusão pré-preenchido com solução injetável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).
9. O tubo de perfusão pré-preenchido com solução injetável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) deve ser conectado à linha principal de perfusão intravenosa, também preparado com solução estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injeção antes do uso .
10. Use apenas solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) uma vez que a estabilidade do etranacogene dezaparovec não foi determinada com outras soluções e diluentes.
11. Não perfundir a solução diluída de etranacogene dezaparovec na mesma linha intravenosa com quaisquer outros medicamentos.
12. Não use uma linha central ou porta.

Administração

13. O etranacogene dezaparovec diluído deve ser inspecionado visualmente antes da administração. O etranacogene dezaparovec diluído deve ser uma solução límpida e incolor. Se forem visíveis partículas, turvação ou descoloração no saco de perfusão, não utilize etranacogene dezaparovec.
14. Use o medicamento após a diluição o mais rápido possível. Não pode exceder o tempo de armazenamento do medicamento diluído além do previsto na secção 6.3.
15. Use um filtro integrado (em linha) de 0,2 µm feito de poliétersulfona (PES).
16. A solução diluída de etranacogene dezaparovec tem de ser administrada em uma veia periférica por uma linha de perfusão intravenosa separada através de um cateter venoso periférico.
17. A solução de etranacogene dezaparovec deve ser perfundida de acordo com a(s) taxa(s) de perfusão indicada(s) na secção 4.2. A administração deve ser concluída em ≤24 horas após a preparação da dose (ver secção 4.2).
18. Após a perfusão de todo o conteúdo do(s) saco(s) de perfusão, a linha de perfusão tem ser lavada na mesma taxa de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para garantir que todo o etranacogene dezaparovec seja administrado.

Medidas a tomar em caso de exposição acidental

Em caso de exposição acidental, as orientações locais para eliminação de resíduos farmacêuticos têm de ser seguidas.

- o Em caso de exposição acidental dos olhos, lave imediatamente os olhos com água durante pelo menos 15 minutos. Não use solução alcoólica.
- o Em caso de exposição acidental à picada de agulha, estimule o sangramento da ferida e lave bem a área da injeção com água e sabão.
- o Em caso de exposição acidental da pele, a área afetada deve ser cuidadosamente limpa com água e sabão por pelo menos 15 minutos. Não use solução alcoólica.
- o Em caso de inalação acidental, leve a pessoa para apanhar ar fresco.
- o Em caso de exposição oral acidental, enxaguar abundantemente a boca com água.
- o Em cada caso, obter posteriormente atenção médica.

Superfícies de trabalho e materiais que estiveram potencialmente em contato com etranacogene dezaparovec têm de ser descontaminados com desinfetante apropriado com atividade viricida (por exemplo, um desinfetante que liberta cloro como hipoclorito contendo 0,1% de cloro disponível (1000 ppm)) após o uso.

Precauções a tomar para a eliminação do medicamento

Medicamentos não utilizados e materiais descartáveis que possam ter entrado em contato com Hemgenix (resíduos sólidos e líquidos) têm de ser eliminados de acordo com a orientação local para resíduos farmacêuticos.

Os cuidadores devem ser aconselhados sobre o manuseio adequado de resíduos gerados por auxiliares medicinais contaminados durante o uso de Hemgenix.

Superfícies de trabalho e materiais que estiveram potencialmente em contato com etranacogene dezaparovec têm de ser descontaminados com desinfetante apropriado com atividade viricida (por exemplo, um desinfetante que liberta cloro como hipoclorito contendo 0,1% de cloro disponível (1000 ppm)) após o uso e depois autoclavado, se possível.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1715/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

uniQure, Inc.
113 Hartwell Avenue
Lexington, MA 02421
Estados Unidos

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
 - Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Hemgenix em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) deve concordar sobre o conteúdo e formato do programa educacional com as Autoridades Nacionais Competentes.

O TAIM deve assegurar que, em cada Estado-Membro onde Hemgenix é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/cuidadores que se espera que prescrevam, utilizem ou supervisionem a administração de Hemgenix tenham acesso/recebam os seguintes materiais educacionais. Esses materiais serão traduzidos no idioma local para garantir a compreensão das medidas de mitigação propostas por médicos e doentes:

- Material Educacional para Médicos
- Informações para o Doente.

O Material Educacional para Médicos consiste no:

- Guia para Profissionais de Saúde.
- Resumo das Características do Medicamento
- Guia do doente/cuidador
- Cartão do doente

As Informações para o Doente consistem no:

- Guia do doente/cuidador
- Cartão do doente
- Folheto informativo

O Guia para Profissionais de Saúde aborda as seguintes mensagens principais:

- Informar o doente sobre o importante risco identificado de hepatotoxicidade e os importantes riscos potenciais de transmissão horizontal e germinativa, desenvolvimento de inibidores do Fator IX, malignidade em relação à integração do genoma do vetor e tromboembolismo, e detalhes sobre como esses riscos podem ser minimizados.

- Antes de tomar uma decisão de tratamento, o profissional de saúde deve discutir os riscos, benefícios e incertezas de Hemgenix com o doente ao apresentar Hemgenix como uma opção de tratamento, incluindo:

- o O uso de Hemgenix exigirá, em alguns casos, a administração de corticosteroides para controlar as lesões hepáticas que este medicamento pode induzir. Isso requer monitorização adequada da função hepática dos doentes e evitar o uso concomitante de medicamentos ou agentes hepatotóxicos, para minimizar o risco de hepatotoxicidade e um potencial efeito terapêutico reduzido de Hemgenix.

- o Que os anticorpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes podem reduzir a eficácia da terapia com Hemgenix; os doentes devem ser avaliados quanto ao título de anticorpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes antes do tratamento com Hemgenix.

- o Existe a possibilidade de não responder ao tratamento com Hemgenix. Os doentes que não respondem ainda estão expostos a riscos de longo termo.

- o Que o efeito do tratamento a longo termo não pode ser previsto.

- o Que não haverá planos para voltar a administrar o medicamento para doentes que não respondem ou que perderam a resposta.

- o Que os doentes devem ser testados para inibidores do Fator IX para monitorar o desenvolvimento de inibidores do Fator IX.

- o Lembrar os doentes sobre a importância de se inscrever em um registo para acompanhamento de efeitos a longo prazo.

- o O profissional de saúde deve fornecer o guia do doente e o cartão do doente ao doente.

O Guia do Doente/Cuidador aborda as seguintes mensagens principais:

- Importância de entender completamente os benefícios e riscos do tratamento com Hemgenix, o que se sabe e ainda não se sabe sobre os efeitos a longo termo, relacionados quer com a segurança quer com a eficácia.

- Portanto, antes de tomar uma decisão sobre o início da terapia, o médico discutirá com o doente o seguinte:

o Que Hemgenix irá, em alguns casos, requerer tratamento com corticosteroides para superar as lesões hepáticas que este medicamento pode causar, e que o médico irá garantir que os doentes estejam disponíveis para exames de sangue regulares para verificar a resposta ao Hemgenix e avaliar a condição do fígado. Os doentes devem informar o profissional de saúde sobre o uso atual de corticosteroides ou outros imunossuppressores. Se o doente não puder tomar corticosteroides, o médico pode recomendar medicamentos alternativos para controlar problemas hepáticos.

o Que a alta imunidade preexistente contra o vetor pode reduzir a eficácia da terapia com Hemgenix; espera-se que os doentes sejam avaliados quanto ao título de anticorpos neutralizantes anti-AAV5 preexistentes antes do tratamento com Hemgenix.

o Nem todos os doentes podem beneficiar do tratamento com Hemgenix. Os doentes que não respondem ao tratamento ainda estão expostos a riscos de longo termo.

o Sobre como os potenciais riscos importantes de transmissão horizontal e germinativa, desenvolvimento de inibidores do Fator IX, malignidade em relação à integração do genoma do vetor e tromboembolismo podem ser reconhecidos e minimizados pela monitorização regular conforme recomendado pelos médicos, incluindo que:

O doente deve procurar orientação médica imediata para quaisquer sintomas sugestivos de um acontecimento tromboembólico.

Os doentes do género masculino com potencial reprodutivo ou as suas parceiras devem utilizar contraceção de barreira durante um ano após a administração de Hemgenix.

Que Hemgenix tem um componente de vetor viral e pode estar associado a um risco aumentado de tumor maligno. É necessária monitorização regular do fígado por pelo menos 5 anos após o tratamento com Hemgenix em doentes com fatores de risco preexistentes para carcinoma hepatocelular.

Os doentes não devem doar sangue, sêmen ou órgãos, tecidos e células para transplante

o Que o doente irá receber um cartão de doente que deve ser mostrado a qualquer médico ou enfermeira sempre que o doente for a uma consulta médica.

o A importância de participar do registo de doentes para vigilância de longo termo de 15 anos.

O Cartão do Dente aborda as seguintes mensagens principais:

- Este cartão serve para informar os profissionais de saúde que o doente recebeu Hemgenix para Hemofilia B.
- O doente deve mostrar o cartão do doente a um médico ou enfermeira sempre que tiver uma consulta.
- O doente deve procurar orientação médica para qualquer sintoma sugestivo de evento tromboembólico.
- O doente deve fazer exames e análises ao sangue regulares conforme indicado pelo seu médico.
- O cartão deve alertar os profissionais de saúde que o doente pode ser submetido a tratamento com corticosteroides para minimizar o risco de hepatotoxicidade com Hemgenix.

• Obrigação de realizar medidas pós-autorização

O titular da AIM deverá concluir, dentro do prazo estabelecido, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
A fim de caracterizar melhor a eficácia e a segurança a longo termo do etranacogene dezaparvovec em doentes adultos com hemofilia B grave e moderadamente grave (deficiência congénita do fator IX) sem histórico de inibidores do fator IX, o titular da AIM deve apresentar o relatório de análise final de um estudo de um registo, de acordo com um protocolo acordado.	31 Dezembro 2044

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e nos termos do artigo 14.º-a(4) do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o titular da AIM deve concluir, dentro do prazo estabelecido, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
A fim de confirmar a eficácia e a segurança do etranacogene dezaparvovec em doentes adultos com hemofilia B grave e moderadamente grave (deficiência congénita do fator IX) sem história de inibidores do fator IX, o titular da AIM deve apresentar os resultados finais, incluindo 5 anos de acompanhamento do estudo principal CT-AMT-061-01.	30 Junho 2024
A fim de confirmar a eficácia e a segurança do etranacogene dezaparvovec em doentes adultos com Hemofilia B grave e moderadamente grave (deficiência congénita do Fator IX) sem antecedentes de inibidores do Fator IX, o titular da AIM deve apresentar os resultados finais (5 anos de dados) do estudo principal CT-AMT-061-02 com 54 indivíduos.	31 Outubro 2025
A fim de confirmar a eficácia e a segurança do etranacogene dezaparvovec em doentes adultos com hemofilia B grave e moderadamente grave (deficiência congénita do fator IX) sem antecedentes de inibidores do fator IX, independentemente do título basal de anticorpos neutralizantes anti-AAV5, o titular da AIM deve submeter o Relatório de análise interina de acompanhamento de 1 ano após os primeiros 50 indivíduos serem inscritos no Estudo CSL222 4001.	31 Dezembro 2026

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Hemgenix 1 x 10¹³ cópias de genoma/ml concentrado para solução para perfusão
Etranacogene dezaparvec

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de etranacogene de dezaparvec contém 1 x 10¹³ cópias de genoma/ml

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Sacarose, Polissorbato-20, Cloreto de Potássio, Fosfato de potássio, Cloreto de Sódio, Fosfato de sódio, Ácido clorídrico (para ajuste de pH), Água para preparações injetáveis. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

concentrado para solução para perfusão
frasco para injetáveis, 10 ml x número de frascos para injetáveis para a dose do doente
Embalagem específica do doente contendo quantidade suficiente de frascos para injetáveis para a dose de cada doente

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Administração única.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para via intravenosa após diluição.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados.
Eliminar de acordo com a orientação local para resíduos farmacêuticos.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1715/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<Não aplicável.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC {número}
SN {número}
NN {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÔTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Hemgenix 1 x 10¹³ cópias de genoma/ml concentrado estéril
Etranacogene dezaparvovec
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Hemgenix 1 x 10¹³ cópias de genoma/ml concentrado para solução para perfusão Etranacogene dezaparvec

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- O seu médico dar-lhe-á um Cartão de Doente. Leia-o com atenção e siga as instruções nele contidas.

O que contém este folheto:

1. O que é Hemgenix e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Hemgenix
3. Como é administrado Hemgenix
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Hemgenix
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Hemgenix e para que é utilizado

O que é Hemgenix e para que é utilizado

Hemgenix é um medicamento de terapia genética que contém a substância ativa etranacogene dezaparvec. Um medicamento de terapia genética funciona fornecendo um gene ao corpo para corrigir um defeito genético.

Hemgenix é utilizado para o tratamento da Hemofilia B grave e moderadamente grave (deficiência congénita do Fator IX) em adultos que não têm inibidores atuais ou anteriores (anticorpos neutralizantes) contra a proteína do Fator IX.

As pessoas com Hemofilia B nascem com uma forma alterada de um gene necessário para produzir o Fator IX, uma proteína essencial necessária para a coagulação do sangue e estancar qualquer sangramento. Pessoas com hemofilia B têm níveis insuficientes de Fator IX e são propensas a episódios de sangramento interno ou externo.

Como Hemgenix funciona

A substância ativa do Hemgenix é baseada num vírus que não causa doenças em humanos. Este vírus foi modificado para não se espalhar pelo corpo, mas pode incorporar uma cópia do gene do fator IX nas células do fígado. Isso permite que o fígado produza a proteína Fator IX e eleve os níveis funcionais do Fator IX no sangue. Isso ajuda o sangue a coagular mais normalmente e previne ou reduz os episódios de sangramento.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Hemgenix

Não lhe pode ser administrado Hemgenix

- Se tem alergia a etranacogene dezaparvovec ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se sofre de uma infeção ativa quer seja uma infeção aguda (curto prazo) ou uma infeção crónica (longo prazo) que não é controlada por medicamentos.
- Se o seu fígado não funcionar adequadamente devido a fibrose hepática avançada (cicatrização e espessamento dos tecidos) ou cirrose (cicatrização devido a danos prolongados no fígado).

Se alguma das situações acima se aplicar a si, ou se não tiver certeza de qualquer uma das situações acima, fale com seu médico antes de receber Hemgenix

Advertências e precauções

Antes de receber o tratamento com Hemgenix

O seu médico irá realizar vários testes **antes** de lhe ser administrado o tratamento com Hemgenix.

Exames de anticorpos no sangue

O seu médico realizará análises ao sangue para verificar determinados anticorpos (proteínas) antes do tratamento com Hemgenix, incluindo:

- Exames ao sangue para verificar a presença de anticorpos no sangue direcionados contra a proteína humana do Fator IX (inibidores do Fator IX).
Se testar positivo para esses anticorpos, outro teste será realizado em aproximadamente 2 semanas. Se os resultados do teste inicial e do segundo teste forem positivos, a administração de Hemgenix não será iniciada.
- Também podem ser feitos exames ao sangue para verificar a quantidade de anticorpos no seu sangue direcionados contra o tipo de vírus usado para fazer Hemgenix.

Condição do fígado

Para decidir se este medicamento é adequado para si, o seu médico verificará o estado de saúde do seu fígado antes de iniciar o tratamento com Hemgenix e realizará:

- Análises ao sangue para verificar o nível de enzima hepática no sangue
- Ecografia hepática
- Teste de elastografia para verificar cicatrizes ou espessamento do fígado.

Durante ou logo após a perfusão de Hemgenix

O seu médico irá monitorizá-lo **durante ou logo após** a perfusão de Hemgenix.

Reações relacionadas com a perfusão

Os efeitos indesejáveis relacionados com a perfusão podem ocorrer durante ou logo após a perfusão com Hemgenix (gota a gota). O seu médico irá monitorizá-lo durante a perfusão com Hemgenix e durante pelo menos 3 horas após a administração de Hemgenix.

- Os sintomas desses efeitos indesejáveis estão listados na secção 4 “Possíveis efeitos indesejáveis”. Informe **imediatamente** o seu médico ou enfermeiro se sentir estes ou quaisquer outros sintomas durante ou logo após a perfusão.
- Dependendo dos seus sintomas, sua perfusão pode ser desacelerada ou interrompida. Se a perfusão for interrompida, esta pode ser reiniciada num ritmo mais lento quando a reação à perfusão for resolvida. O seu médico também pode considerar se deve receber corticosteroides (por exemplo, prednisolona ou prednisona) para ajudar a controlar a reação à perfusão.

Após o tratamento com Hemgenix

Após o tratamento com Hemgenix, o seu médico continuará a verificar a sua saúde. É **importante** que **discuta o plano para agendamento desses exames ao sangue** com seu médico para que possam ser realizados conforme necessário.

Enzimas hepáticas

Hemgenix irá desencadear uma resposta no seu sistema imunitário que pode levar a um aumento do nível de certas enzimas hepáticas no seu sangue chamadas transaminases (transaminite). O seu médico irá monitorizar regularmente os seus níveis de enzimas hepáticas para garantir que o medicamento está a funcionar como deveria:

- Nos primeiros 3 meses, pelo menos, após receber Hemgenix, fará exames ao sangue uma vez por semana para monitorizar os seus níveis de enzimas hepáticas.

o Se tiver um aumento das enzimas hepáticas, poderá fazer análises ao sangue mais frequentes para verificar os níveis das suas enzimas hepáticas, até que voltem ao normal. Também pode precisar tomar outro medicamento (corticosteroides) para controlar esses efeitos indesejáveis.

o O seu médico também pode realizar testes adicionais para excluir outras causas para o aumento das suas enzimas hepáticas, se necessário, em consulta com um médico com experiência em doenças do fígado.

- O seu médico repetirá os testes de testes de enzimas hepáticas a cada três meses a partir do mês 4 até um ano após a administração de Hemgenix para continuar a verificar a saúde do seu fígado. No segundo ano após receber Hemgenix, seu médico fará o acompanhamento semestral de suas enzimas hepáticas. Após o segundo ano, o seu médico irá verificar as suas enzimas hepáticas anualmente durante pelo menos 5 anos após a administração de Hemgenix.

Níveis de Fator IX

O seu médico irá verificar regularmente os seus níveis de Fator IX para ver se o tratamento com Hemgenix foi bem sucedido.

- Pelo menos nos primeiros 3 meses após receber Hemgenix, fará exames ao sangue uma vez por semana para verificar os seus níveis de Fator IX.
- O seu médico repetirá estes testes a cada três meses a partir do mês 4 até 1 ano após a administração de Hemgenix para continuar a verificar o seu nível de Fator IX. No segundo ano após receber Hemgenix, o seu médico verificará os seus níveis de Fator IX semestralmente. Posteriormente, o seu médico irá examiná-los anualmente, pelo menos durante 5 anos após a administração de Hemgenix.
- Se tiver um aumento das enzimas hepáticas ou precisar de tomar outro medicamento (por exemplo, corticosteroides), fará análises ao sangue mais frequentes para verificar os seus níveis de Fator IX, até que as suas enzimas hepáticas voltem ao normal ou pare de tomar o medicamento adicional.

Uso de outros tratamentos para Hemofilia

Após o uso de Hemgenix, contacte o seu médico para saber se ou quando deve interromper os outros tratamentos para Hemofilia e desenvolver um plano de tratamento sobre o que fazer em caso de cirurgia, trauma, sangramento ou qualquer procedimento que possa aumentar o risco de sangramento. É muito importante continuar a sua monitorização e visitas ao médico para determinar se precisa fazer outros tratamentos para controlar a Hemofilia.

Alteração da coagulação do sangue (acontecimentos tromboembólicos)

Após o tratamento com Hemgenix, o seu nível de proteína Fator IX pode aumentar. Em alguns doentes, pode aumentar para níveis acima do intervalo normal por um período de tempo.

- Níveis involuntariamente elevados de Fator IX podem fazer com que o seu sangue coagule de forma alterada, aumentando o risco de coágulos sanguíneos, como no pulmão (tromboembolismo pulmonar) ou num vaso sanguíneo da perna (trombose venosa ou arterial). Este risco teórico é baixo devido à sua deficiência congénita na cascata de coagulação quando comparado com indivíduos saudáveis.

- Pode estar em risco de coagulação sanguínea alterada, se tiver problemas preexistentes com o coração e os vasos sanguíneos (por exemplo, história de doença cardíaca (doença cardiovascular), artérias espessas e rígidas (arteriosclerose), tensão arterial elevada (hipertensão), ou se é diabético ou tem mais de 50 anos).

- O seu médico irá monitorizar regularmente o seu sangue para quaisquer alterações potenciais nos níveis de Fator IX, em particular se continuar a receber a sua profilaxia de rotina com Fator IX (terapêutica de substituição do Fator IX) após a administração de Hemgenix (ver também a secção 3 “Como administrar Hemgenix”).

- Consulte imediatamente o seu médico se observar sinais de coagulação alterada, tais como dor no peito súbita, falta de ar, fraqueza muscular de início súbito, perda de sensibilidade e/ou equilíbrio, diminuição do estado de alerta, dificuldade em falar ou inchaço de uma ou ambas as pernas.

Evitar doações de sangue e doações para transplantes

A substância ativa de Hemgenix pode ser temporariamente excretada através do seu sangue, sêmen, leite materno ou resíduos corporais, um processo denominado excreção (ver também a secção 2 “Gravidez, amamentação e fertilidade”).

Para garantir que pessoas sem Hemofilia B não sejam expostas ao DNA Hemgenix através do processo de excreção no seu corpo e/ou sêmen, não poderá doar sangue, sêmen ou órgãos, tecidos e células para transplante após ter sido tratado com Hemgenix .

Doentes imunocomprometidos ou doentes com VIH ou outra infeção

Se tiver problemas com o seu sistema imunitário (é imunocomprometido), está a fazer ou irá fazer um tratamento supressor do seu sistema imunitário, ou tem VIH ou outra infeção nova ou recente, o seu médico decidirá onde poderá receber Hemgenix.

Anticorpos neutralizantes contra proteínas do fator IX (inibidores do fator IX)

Os anticorpos neutralizantes contra as proteínas do Fator IX podem impedir que Hemgenix funcione corretamente. O seu médico pode verificar o seu sangue para estes anticorpos, se as suas hemorragias não forem controladas, ou regressar depois de lhe ter sido administrado Hemgenix (ver também a secção 3 “Como utilizar Hemgenix”).

Receber terapia genética novamente no futuro

Depois de receber Hemgenix, seu sistema imunológico produzirá anticorpos para o invólucro do vetor AAV. Ainda não se sabe se ou em que condições a terapia com Hemgenix pode ser repetida. Também não se sabe se ou sob quais condições o uso subsequente de outra terapia genética pode ser possível.

Risco de malignidade potencialmente associado a Hemgenix

- Hemgenix irá inserir-se nas células do fígado e poderá possivelmente inserir-se no DNA das células do fígado ou no DNA de outras células do corpo. Como consequência, Hemgenix pode contribuir para o risco de cancro, como cancro no fígado (carcinoma hepatocelular). Embora não haja evidências até o momento de tal risco nos estudos clínicos, tal é possível devido à natureza do medicamento. Portanto, deverá avaliar isto com o seu médico.

- Se é um doente com fatores de risco preexistentes para carcinoma hepatocelular (por exemplo, tem fibrose hepática (cicatrização e espessamento do fígado), ou hepatite B, hepatite C, fígado gordo (doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD)), ou bebe álcool excessivamente), o seu médico irá monitorizar regularmente (por exemplo, anualmente) a sua saúde hepática a longo prazo durante pelo menos 5 anos após a administração de Hemgenix e realizar os seguintes testes:

- Ultrassonografia hepática anual e
- Exame ao sangue anual para verificar aumentos da chamada alfa-fetoproteína.

- Após o tratamento com Hemgenix, espera-se que seja incluído num estudo de acompanhamento para ajudar a estudar a segurança a longo prazo do tratamento por 15 anos, verificar se continua a ter eficácia e quaisquer efeitos indesejáveis que possam estar relacionados com o tratamento. Em caso de cancro, o seu médico pode colher uma amostra do seu cancro (biópsia) para verificar se Hemgenix foi inserido no DNA da célula.

Crianças e adolescentes

Hemgenix não foi estudado em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Hemgenix

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Se estiver a tomar medicamentos que causam danos ao fígado (medicamentos hepatotóxicos), o seu médico pode decidir que precisa interromper este medicamento para poder receber Hemgenix.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Não há dados sobre o uso de Hemgenix em mulheres com Hemofilia B.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

- O tratamento com Hemgenix não é recomendado em mulheres que possam engravidar. Ainda não se sabe se Hemgenix pode ser usado com segurança nestes doentes, pois não são conhecidos os efeitos na gravidez e no feto.

- Hemgenix não deve ser utilizado durante a gravidez. Não se sabe se este medicamento pode causar danos ao feto quando administrado durante a gravidez.

- Hemgenix não deve ser utilizado durante a amamentação. Não se sabe se este medicamento é excretado no leite humano. Não pode ser excluído o risco para os recém-nascidos/lactentes.

Uso de contraceção e evitar a gravidez da parceira por um período de tempo

Depois de um doente do género masculino ter sido tratado com Hemgenix, o doente e qualquer parceira têm de evitar a gravidez por 12 meses. Deve usar contraceção eficaz (por exemplo, contraceção de barreira, como preservativo e diafragma). Isso é para evitar o risco teórico de que o gene do Fator IX do pai em tratamento com Hemgenix seja transmitido a uma criança com consequências desconhecidas. Pela mesma razão, doentes do género masculino não podem doar sêmen. Fale com o seu médico sobre que métodos de contraceção são adequados.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Hemgenix tem pouca influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Tonturas, cansaço e dores de cabeça temporárias ocorreram logo após a perfusão de Hemgenix. Se for afetado, deve ter cuidado até ter a certeza de que Hemgenix não afeta negativamente a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Fale com seu médico sobre isso.

Hemgenix contém sódio e potássio

- O medicamento contém 35,2 mg de sódio (componente principal do sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isso equivale a 1,8% da ingestão diária máxima recomendada de sódio para um adulto.

- Este medicamento contém potássio, menos de 1 mmol (39 mg) por frasco, ou seja, é praticamente isento de potássio.

3. Como administrar Hemgenix

Hemgenix ser-lhe-á administrado em meio hospitalar sob a orientação de um médico experiente e qualificado no tratamento da sua doença Hemofilia B.

Hemgenix ser-lhe-á administrado **apenas uma vez** numa única perfusão lenta (gota a gota) numa veia. A perfusão demorará geralmente 1 a 2 horas para ser concluída.

O seu médico determinará a dose correta para si, com base no seu peso corporal.

Descontinuação do tratamento exógeno com Fator IX

- Pode levar várias semanas até que se torne aparente a melhoria do controlo do sangramento após a perfusão de Hemgenix, e pode precisar de continuar a sua terapia de reposição com Fator IX exógeno durante as primeiras semanas após a perfusão de Hemgenix.

- O seu médico irá monitorizar regularmente o seu sangue para os níveis de atividade do Fator IX, ou seja, semanalmente durante pelo menos os primeiros 3 meses, e em intervalos regulares a partir daí, e decidir se e quando deve receber, reduzir ou interromper a sua terapia exógena com Fator IX (ver seção 2).

Se tiver alguma dúvida sobre o uso de Hemgenix, pergunte ao seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram observados em estudos clínicos com Hemgenix.

Muito frequentes (podem ocorrer em mais de 1 em cada 10 doentes)

- Dor de cabeça
- Aumento dos níveis de enzimas do fígado no sangue (alanina aminotransferase aumentada)
- Aumento dos níveis de enzimas hepáticas no sangue (aspartato aminotransferase aumentada)
- Doença semelhante à gripe (doença tipo gripe)
- Aumento dos níveis de proteína C-reativa, um marcador de inflamação
- Reação relacionada com a perfusão (reações alérgicas (hipersensibilidade), reação no local da perfusão, tontura, comichão nos olhos (prurido), vermelhidão da pele (rubor), dor na parte superior da barriga (abdominal), erupção na pele com comichão (urticária), desconforto no peito e febre)

Frequente (pode ocorrer em até 1 em cada 10 doentes)

- Tonturas
- Sentir-se enjoado (Náuseas)
- Cansaço (Fadiga)
- Sensação de mal-estar geral (mal-estar)

- Aumento dos níveis sanguíneos de bilirrubina, uma substância amarela de degradação dos glóbulos vermelhos
- Aumento dos níveis sanguíneos de creatina fosfoquinase, uma enzima (proteína) encontrada principalmente no coração, cérebro e músculo esquelético

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).* Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar X

As informações a seguir destinam-se apenas a médicos.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após EXP.

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C). Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Diluir antes de usar.

Uma vez diluído com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), Hemgenix pode ser conservado a 15 °C - 25 °C no saco de perfusão protegida da luz até 24 horas após preparação da dose.

Não use este medicamento se notar partículas, turvação ou descoloração.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Hemgenix

- A substância ativa é etranacogene dezaparvovec. Cada ml de etranacogene de dezaparvovec contém 1×10^{13} cópias de genoma (cg)/ml.

- Os outros componentes (excipientes) são sacarose, polissorbato-20, cloreto de potássio, fosfato de potássio, cloreto de sódio, fosfato de sódio, ácido clorídrico (para ajuste de pH), água para preparações injetáveis. (ver também secção 2 “Hemgenix contém sódio e potássio)

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados.

Qual o aspeto de Hemgenix e conteúdo da embalagem

Hemgenix é um concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Hemgenix é uma solução límpida e incolor.

Hemgenix é fornecido em frascos para injetáveis contendo 10 ml de etranacogene dezaparvovec.

O número total de frascos para injetáveis na embalagem corresponde à dose necessária a cada doente individualmente dependendo do seu peso corporal.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg
Alemanha

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Česká republika

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

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Danmark

CSL Behring ApS
Tlf: +45 4520 1420

Nederland

CSL Behring BV
Tel: +31 85 111 96 00

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Eesti

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Polska

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

España

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

France

CSL Behring SA
Tél: +33 1 53 58 54 00

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Slovenská republika

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

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Κύπρος

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

United Kingdom (Northern Ireland)

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Latvija

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Lietuva

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}><{mês de AAAA}>.

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Importante: Consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) antes de usar.

Precauções a ter antes de manusear ou administrar o medicamento

Este medicamento contém organismos geneticamente modificados (OGM).

Deve ser usado equipamento de proteção individual, incluindo luvas, óculos de segurança, roupas de proteção e máscaras, durante a preparação e administração de etranacogene dezaparvovec.

Preparação de etranacogene dezaparvovec antes da administração

1. Use técnicas assépticas durante a preparação e administração de etranacogene dezaparvovec.
2. Use o(s) frasco(s) para injetáveis de etranacogene dezaparvovec apenas uma vez (frasco(s) para injetáveis de uso único).

3. Verifique a dose necessária de etranacogene dezaparvec com base no peso corporal do doente. O número total de frascos para injetáveis em cada embalagem final corresponde à dose necessária para cada doente individual com base no peso corporal.
4. Etranacogene dezaparvec tem de ser diluído com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) antes da administração.
 - Retirar o volume da dose calculada de Hemgenix (em ml) do(s) saco(s) de perfusão de 500 ml com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). O volume a ser retirado varia de acordo com o peso corporal do doente.
 - o Para doentes com <120 kg de peso corporal, retire o volume de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) correspondente à dose total de Hemgenix (em ml) de um saco de perfusão de 500 ml.
 - o Para doentes com ≥120 kg de peso corporal, retire o volume de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) correspondente à dose total de Hemgenix (em ml) de dois sacos de perfusão de 500 ml, retirando metade do volume de cada uma dos dois sacos de perfusão de 500 ml.
 - Adicione subsequentemente a dose necessária de etranacogene dezaparvec ao(s) saco(s) de perfusão para que o volume total em cada saco de perfusão seja de 500 ml.
5. Adicione a dose de Hemgenix diretamente na solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Não adicione a dose de Hemgenix ao ar no saco de perfusão durante a diluição.
6. Inverta suavemente o(s) saco(s) de perfusão pelo menos 3 vezes para misturar a solução e assegurar uma distribuição uniforme do medicamento diluído.
7. Para evitar a formação de espuma:
 - Não agite o(s) frasco(s) para injetáveis de etranacogene dezaparvec e o(s) saco(s) de perfusão preparado(s).
 - Não use agulhas de filtro durante a preparação de etranacogene dezaparvec.
8. Para reduzir o risco de derramamento e/ou formação de aerossol, o(s) saco(s) de perfusão deve(m) ser fornecida(s) conectada(s) a um tubo de perfusão pré-preenchido com solução injetável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).
9. O tubo de perfusão pré-preenchido com solução estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para injeção deve ser conectado à linha principal de perfusão intravenosa, também preparado com solução injetável estéril de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) antes do uso.
10. Use apenas solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) uma vez que a estabilidade do etranacogene dezaparvec não foi determinada com outras soluções e diluentes.
11. Não perfundir a solução diluída de etranacogene dezaparvec na mesma linha intravenosa com quaisquer outros medicamentos.
12. Não use uma linha central ou porta.

Administração

13. O etranacogene dezaparvec diluído deve ser inspecionado visualmente antes da administração. O etranacogene dezaparvec diluído deve ser uma solução límpida e incolor. Se forem visíveis partículas, turvação ou descoloração no saco de perfusão, não utilize etranacogene dezaparvec.
14. Use o medicamento após a diluição o mais rápido possível. Não pode exceder o tempo de armazenamento do medicamento diluído além do previsto na secção 6.3.
15. Use um filtro integrado (em linha) de 0,2 µm feito de poliétersulfona (PES).
16. A solução diluída de etranacogene dezaparvec tem de ser administrada numa veia periférica por uma linha de perfusão intravenosa separada através de um cateter venoso periférico.
17. A solução de etranacogene dezaparvec deve ser perfundida de acordo com a(s) taxa(s) de perfusão indicada(s) na secção 4.2 do RCM. A administração deve ser concluída em ≤24 horas após a preparação da dose (ver secção 4.2 do RCM).
18. Após a perfusão de todo o conteúdo o(s) saco(s) de perfusão, a linha de perfusão tem de ser lavada na mesma taxa de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para garantir que todo o etranacogene dezaparvec seja administrado.

Medidas a tomar em caso de exposição acidental

Em caso de exposição acidental, as orientações locais para eliminação de resíduos farmacêuticos têm de ser seguidas.

- o Em caso de exposição acidental dos olhos, lave imediatamente os olhos com água durante pelo menos 15 minutos. Não use solução alcoólica.
- o Em caso de exposição acidental à picada de agulha, estimule o sangramento da ferida e lave bem a área da injeção com água e sabão.
- o Em caso de exposição acidental da pele, a área afetada deve ser cuidadosamente limpa com água e sabão por pelo menos 15 minutos. Não use solução alcoólica.
- o Em caso de inalação acidental, leve a pessoa para apanhar ar fresco.
- o Em caso de exposição oral acidental, enxaguar abundantemente a boca com água.
- o Em cada caso, obter posteriormente atenção médica.

Superfícies de trabalho e materiais que estiveram potencialmente em contato com etranacogene dezaparovec têm de ser descontaminados com desinfetante apropriado com atividade viricida (por exemplo, um desinfetante que liberta cloro como hipoclorito contendo 0,1% de cloro disponível (1000 ppm)) após o uso.

Precauções a tomar para a eliminação do medicamento

Medicamentos não utilizados e materiais descartáveis que possam ter entrado em contato com Hemgenix (resíduos sólidos e líquidos) têm de ser eliminados de acordo com a orientação local para resíduos farmacêuticos.

Os cuidadores devem ser aconselhados sobre o manuseio adequado de resíduos gerados por auxiliares medicinais contaminados durante o uso de Hemgenix.

Superfícies de trabalho e materiais que estiveram potencialmente em contato com etranacogene dezaparovec têm de ser descontaminados com desinfetante apropriado com atividade viricida (por exemplo, um desinfetante que liberta cloro como hipoclorito contendo 0,1% de cloro disponível (1000 ppm)) após o uso e depois autoclavado, se possível.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES SOBRE A CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO CONDICIONAL
DE INTRODUÇÃO NO MERCADO APRESENTADA PELA AGÊNCIA
EUROPEIA DE MEDICAMENTOS**

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

• Autorização de introdução no mercado condicional

Tendo considerado o pedido, o CHMP considera que a relação risco-benefício é favorável para recomendar a concessão da autorização condicional de introdução no mercado, conforme explicado no Relatório Público Europeu de Avaliação.