

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a noilor informații referitoare la siguranța. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI

Hemgenix 1×10^{13} copii ale genomului/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Etranacogene dezaparovec este un medicament de terapie genică care exprimă factorul IX de coagulare uman. Este un vector bazat pe virusul adeno-asociat de serotip 5 (AAV5) recombinant, nereplicabil, care conține un ADNc optimizat cu codon al genei R338L (FIX-Padua) a factorului IX de coagulare uman, sub controlul unui promotor specific hepatic (LP1). Etranacogene dezaparovec este produs în celule ale insectelor prin tehnologia AND-ului recombinant.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare ml de etranacogene dezaparovec conține 1×10^{13} copii ale genomului (gc).

Fiecare flacon conține un volum extractibil de 10 ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă, conținând un total de 1×10^{14} copii ale genomului.

Numărul total de flacoane din fiecare ambalaj corespunde schemei terapeutice necesare pentru fiecare pacient în parte, în funcție de greutatea corporală a pacientului (vezi pct. 4.2 și 6.5).

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține 35,2 mg sodiu per flacon (3,52 mg/ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hemgenix este indicat pentru tratamentul hemofiliei B severe și moderat severe (deficit congenital de factor IX) la pacienții adulți fără antecedente de inhibitori ai factorului IX.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei și/sau tulburărilor de sângerare. Acest medicament trebuie administrat într-un cadru în care personalul și echipamentul sunt disponibile imediat pentru tratarea reacțiilor legate de perfuzie (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Hemgenix trebuie administrat numai pacienților pentru care s-a demonstrat absența inhibitorilor factorului IX. În cazul unui rezultat pozitiv al testului pentru inhibitorii ai factorului IX uman, trebuie efectuată o altă testare în decurs de aproximativ 2 săptămâni. Dacă atât rezultatele inițiale ale testului, cât și cele ale retestării sunt pozitive, pacientului nu trebuie să i se administreze Hemgenix.

În plus, înainte de administrarea Hemgenix, trebuie efectuate testele de rutină pentru evaluarea statusului hepatic precum și evaluarea titrului preexistent de anticorpi neutralizanți anti-AAV5; vezi pct. 4.4.

Doze

Doza recomandată de Hemgenix este o doză unică de 2×10^{13} gc/kg greutate corporală, echivalent cu 2 ml/kg greutate corporală, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă după diluarea cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă (vezi pct. 4.2 de mai jos și pct. 6.6).

Hemgenix poate fi administrat doar o singură dată.

Întreruperea profilaxiei cu factorul uman IX exogen

Debutul efectului tratamentului cu etranacogene dezaparovec poate să apară în decurs de câteva săptămâni după administrarea dozei (vezi pct. 5. (1)). Prin urmare, suportul hemostatic cu factor uman IX exogen poate fi necesar în primele săptămâni după perfuzia cu etranacogene dezaparovec, pentru a oferi o acoperire suficientă a factorului IX, pentru primele zile post-tratament. Monitorizarea activității factorului IX (de exemplu, săptămânal timp de 3 luni) este recomandată după administrarea dozei, pentru a urmări răspunsul pacientului la etranacogene dezaparovec.

Atunci când se utilizează un test de coagulare *in vitro* care evaluează timpul de tromboplastină (aPTT) parțial activată pentru determinarea activității factorului IX în probele de sânge ale pacientului, rezultatele activității factorului IX plasmatic pot fi afectate, atât de tipul de reactiv utilizat pentru testul aPTT, cât și de standardul de referință utilizat în cadrul testului. Acest lucru este important de luat în considerare în special la schimbarea laboratorului și/sau a reactivilor utilizați în cadrul testului (vezi punctul 4.4). Ca urmare, pentru a monitoriza activitatea factorului IX în timp se recomandă să fie utilizat același test, precum și aceeași reactivi.

În cazul în care nivelurile crescute de activitate a factorului IX plasmatic nu sunt atinse, sunt în scădere sau sângerarea nu este controlată sau revine, se recomandă testarea inhibitorilor factorului IX, împreună cu testarea activității factorului IX după administrarea dozei.

Grupe speciale de pacienți

Populația vârstnică

Nu se recomandă ajustări ale dozei la pacienții vârstnici. Date limitate sunt disponibile la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani (vezi pct. 5.1).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustări ale dozei la pacienții cu orice grad de insuficiență renală.

Siguranța și eficacitatea etranacogene dezaparovec la pacienții cu insuficiență renală severă și boală renală în stadiu terminal nu au fost studiate (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu tulburări hepatice (vezi pct. 4. 3 și 5.2).

Siguranța și eficacitatea etranacogene dezaparovec la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiate. Etranacogene dezaparovec este contraindicat la pacienții cu infecții hepatice cronice acute sau necontrolate sau la pacienții cu fibroză hepatică avansată cunoscută sau ciroză (vezi pct. 4.3). Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu alte tulburări hepatice semnificative (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacient cu HIV

Nu se recomandă ajustări ale dozei la pacienții cu test HIV pozitiv. Date limitate sunt disponibile la pacienții cu infecție HIV controlată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea etranacogene dezaparovec la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 an nu au fost studiate. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Hemgenix se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă, în doză unică, după diluarea dozei necesare cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție perfuzabilă. Etranacogene dezaparovec nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă sau în bolus.

Pentru instrucțiunile privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi punctul 6.6.

Viteza de perfuzare

Medicamentul diluat trebuie administrat cu o viteză de perfuzare constantă de 500 ml/oră (8 ml/min).

- În cazul unei reacții la perfuzie în timpul administrării, viteza de perfuzare trebuie redusă sau perfuzia trebuie oprită, pentru a asigura tolerabilitatea pacientului. Dacă perfuzia este oprită, aceasta poate fi repornită într-un ritm mai lent, atunci când reacția la perfuzie este remisă (vezi pct. 4.4).
- Dacă viteza de perfuzare trebuie redusă sau dacă perfuzia trebuie oprită și repornită, soluția dezaparovec etranacogene trebuie administrată în cadrul termenului de valabilitate al dezaparovecului etranacogene diluat, adică în decurs de 24 de ore de la prepararea dozei (vezi pct. 6.3).

Pentru instrucțiuni detaliate privind pregătirea, manipularea, măsurile care trebuie luate în caz de expunere accidentală și eliminarea Hemgenix, vezi punctul 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.
- Infecții active, atât infecții acute sau infecții cronice necontrolate.
- Pacienți cu fibroză hepatică avansată cunoscută sau ciroză (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitatea

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Inițierea tratamentului cu Hemgenix

Pacienții cu anticorpi preexistenți la capsida vectorului AAV5

Înainte de tratamentul cu Hemgenix, pacienții trebuie evaluați pentru titrul anticorpilor anti-AAV5 neutralizanți preexistenți.

Neutralizarea preexistentă a anticorpilor anti-AAV peste un titru de 1:678 poate împiedica exprimarea transgenă la nivelurile terapeutice dorite și, astfel, poate reduce eficacitatea terapiei cu Hemgenix.

Există date limitate la pacienții cu titru de anticorpi anti-AAV5 neutralizanți de peste 1:678. În studiul clinic, la 1 pacient cu un titru de anticorpi anti-AAV5 neutralizanți preexistent de 1:3212 nu s-a observat nicio exprimare a factorului IX și a fost necesară repornirea profilaxiei cu factor IX exogen (vezi pct. 5.1).

În studiile clinice cu etranacogene dezaparovec, pentru subgrupul de pacienți cu titru de anticorpi anti-AAV5 preexistenți detectabil, până la un titru de 1:678, nivelurile medii de activitate ale factorului IX au fost în același interval, dar numeric mai mici în comparație cu cele observate la subgrupul de pacienți fără titru de anticorpi anti-AAV5 preexistenți detectabil. Cu toate acestea, după administrarea dezaparovec etranacogene, ambele grupuri de pacienți, cu și fără titru de anticorpi anti-AAV5 preexistenți detectabil, au demonstrat o protecție hemostatică îmbunătățită, în comparație cu standardul de profilaxie cu factor IX (vezi pct. 5.1).

Funcția hepatică la momentul inițial

Înainte de tratamentul cu Hemgenix, trebuie evaluată valoarea serică a transaminazelor hepatice a pacientului și trebuie efectuate ecografia hepatică și elastografia. Aceasta include:

- Testarea enzimelor (alanin aminotransferază (ALT), aspartat aminotransferază (AST), fosfatază alcalină (ALP) și bilirubină totală). Trebuie obținute rezultatele testelor ALT cu cel puțin 3 luni înainte de tratament, iar testele ALT se repetă cel puțin o dată înainte de administrarea Hemgenix, pentru a stabili valoarea ALT a pacientului la momentul inițial.
- Evaluarea ecografiei hepatice și a elastografiei efectuate într-un interval nu mai mare de 6 luni înainte de administrarea Hemgenix.

În cazul anomaliilor hepatice radiologice și/sau al creșterilor susținute ale valorilor enzimelor hepatice, se recomandă luarea în considerare a unei consultări cu un hepatolog, pentru a evalua eligibilitatea pentru administrarea Hemgenix (a se vedea informațiile privind funcția hepatică și monitorizarea factorului IX de mai jos).

Reacții legate de perfuzie - În timpul sau la scurt timp după perfuzia cu Hemgenix

Sunt posibile reacții la perfuzie, inclusiv reacții de hipersensibilitate și anafilaxie (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru reacții la perfuzie pe toată durata perfuziei și cel puțin timp de 3 ore după terminarea perfuziei.

Viteza de perfuzare recomandată prevăzută la punctul 4.2 trebuie respectată strict, pentru a asigura tolerabilitatea pacientului.

Suspiciunea unei reacții la perfuzie necesită încetinirea sau oprirea perfuziei (vezi pct. 4.2). Pe baza raționamentului clinic, tratamentul cu, de exemplu, un corticosteroid sau un antihistaminic poate fi luat în considerare, pentru abordarea terapeutică a unei reacții la perfuzie.

Monitorizarea după tratamentul cu Hemgenix

Hepatotoxicitate

Administrarea intravenoasă a unui vector AAV cu tropism hepatic poate duce la creșteri ale transaminazelor hepatice (hipertransaminazemie). Se presupune că hipertransaminazemia apare din cauza afectării mediate imun a hepatocitelor transduse și poate reduce eficacitatea terapeutică a terapiei genice.

În studiile clinice cu etranacogene dezaparovec, s-au observat creșteri tranzitorii, asimptomatice, și predominant ușoare ale valorilor transaminazelor hepatice, cel mai adesea în primele 3 luni după administrarea dezaparovec etranacogene. Aceste creșteri ale valorilor transaminazelor s-au rezolvat fie spontan, fie cu tratament cu corticosteroizi (vezi pct. 4.8).

Pentru a diminua riscul de potențare a hepatotoxicității, trebuie evaluată valoarea transaminazelor hepatice ale pacientului și trebuie efectuate ecografiile hepatice și elastografie (vezi pct. 4.2). După administrarea Hemgenix, valoarea transaminazelor trebuie monitorizată strict, de exemplu o dată pe săptămână, timp de cel puțin 3 luni. Trebuie luată în considerare administrarea unei cure ajustabile cu

corticosteroizi în cazul în care valoarea ALT crește peste limita superioară a valorilor normale sau este dublă față de valorile de la momentul inițial ale pacientului, împreună cu monitorizarea activității factorului IX uman (vezi pct. 4.4 " Monitorizarea funcției hepatice și a factorului IX "). Monitorizarea ulterioară a valorilor transaminazelor la toți pacienții care au dezvoltat creșteri ale valorilor enzimelor hepatice este recomandată în mod regulat, până când valorile enzimelor hepatice revin la valorile de la momentul inițial.

Siguranța dezaparvovecului etranacogene la pacienții cu insuficiență hepatică severă, inclusiv ciroză, fibroză hepatică severă (de exemplu, afectare sugestivă sau egală cu boală în stadiul 3 METAVIR [Meta-analiza datelor histologice în hepatita virală] sau cu un scor la elastografia hepatică (FibroScan) de ≥ 9 kPa) sau cu hepatită B și C necontrolată nu a fost studiată (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Evaluarea factorului IX

Rezultatele testelor de activitate de factor IX sunt mai mici dacă sunt evaluate prin testul substratului cromogen (CSA), în comparație cu testul de coagulare în etape (OSA).

În studiile clinice, activitatea factorului IX după administrarea dozei măsurată cu APC a avut valori mai mici, raportul mediu de activitate a factorului IX la testul OSA variind de la 0,408 la 0,547 (vezi pct. 5.1).

Monitorizarea funcției hepatice și a factorului IX

În primele 3 luni după administrarea Hemgenix, scopul monitorizării hepatice și a factorului IX este de a detecta creșteri ale valorilor ALT, care pot fi însoțite de scăderea activității factorului IX și pot indica necesitatea inițierii unui tratament cu corticosteroizi (vezi pct. 4.2 și 4.8). După primele 3 luni de administrare, monitorizarea hepatică și a factorului IX este destinată să evalueze de rutină statusul hepatic și, respectiv, riscul de sângerare.

O evaluare a statusului hepatic la momentul inițial (inclusiv teste ale funcției hepatice în decursul ultimelor 3 luni și evaluări recente ale fibrozei, utilizând fie modalități imagistice, cum ar fi elastografia cu ultrasunete, fie evaluări de laborator, în decursul ultimelor 6 luni) trebuie obținută înainte de administrarea Hemgenix. Se va lua în considerare obținerea a cel puțin două măsurători ale valorilor ALT înainte de administrare sau se utilizează o medie a măsurătorilor ALT anterioare (de exemplu, în decursul ultimelor 4 luni) pentru a stabili valoarea ALT de referință a pacientului. Se recomandă ca funcția hepatică să fie evaluată printr-o abordare multidisciplinară, cu implicarea unui hepatolog, pentru a ajusta optim monitorizarea la starea individuală a pacientului.

Se recomandă (dacă este posibil) utilizarea aceluiași laborator pentru testarea hepatică la momentul inițial și pentru monitorizarea periodică, în special în intervalul de timp necesar pentru luarea deciziilor privind tratamentul cu corticosteroizi, pentru a reduce la minimum impactul variabilității interlaboratoare.

După administrare, valorile ALT și nivelurile de activitate a factorului IX ale pacientului trebuie monitorizate în conformitate cu tabelul 1. Pentru a facilita interpretarea rezultatelor valorilor ALT, monitorizarea ALT trebuie să fie însoțită de monitorizarea AST și a creatinei fosfokinazei (CPK) pentru a ajuta la excluderea cauzelor alternative pentru creșterile valorilor ALT (inclusiv medicamente sau agenți potențial hepatotoxici, consumul de alcool sau exercițiile fizice intense). Pe baza creșterilor valorilor ALT ale pacientului, poate fi indicat tratamentul cu corticosteroizi (vezi schema terapeutică cu corticosteroizi). Se recomandă monitorizarea săptămânală și, după cum este indicat clinic, în cursul schemei terapeutice ajustabile cu corticosteroizi.

Medicii curanți trebuie să asigure disponibilitatea pacienților pentru monitorizarea frecventă a parametrilor hepatici de laborator și a activității factorului IX, după administrare.

Tabelul 1: Monitorizarea funcției hepatice și a activității factorului IX

	Măsurători	Interval de timp	Frecvența de monitorizare^a
Înainte de administrare	Teste ale funcției hepatice	În cursul ultimelor 3 luni înainte de perfuzie	Măsurarea la momentul inițial

	Evaluarea recentă a fibrozei	În cursul ultimelor 6 luni înainte de perfuzie	
După administrare	Valoarea ALT ^b și activitatea factorului IX	Primele 3 luni	Săptămânal
		Lunile 4-12 (Anul 1)	La interval de 3 luni
		Anul 2	<ul style="list-style-type: none"> • La interval de 6 luni pentru pacienții cu niveluri de activitate ale Factorului IX > 5 UI/dl (vezi evaluarea factorului IX) • Luați în considerare o monitorizare mai frecventă la pacienții cu niveluri de activitate a factorului IX ≤ 5 UI/dl și țineți cont de stabilitatea nivelurilor de activitate a factorului IX și de dovezile de sângerare.
		După anul 2	<ul style="list-style-type: none"> • La interval de 12 luni pentru pacienții cu niveluri de activitate a factorului IX > 5 UI/dl (vezi evaluarea factorului IX) • Luați în considerare o monitorizare mai frecventă la pacienții cu niveluri de activitate a factorului IX ≤ 5 UI/dl și țineți cont de stabilitatea nivelurilor de activitate a factorului IX și de dovezile de sângerare.

^a Se recomandă o monitorizare săptămânală sau, după cum este indicat clinic, în timpul terapiei ajustabile cu corticosteroizi. Ajustarea frecvenței de monitorizare poate fi, de asemenea, indicată, în funcție de situația individuală.

^b Monitorizarea valorii ALT trebuie să fie însoțită de monitorizarea valorilor AST și CPK, pentru a exclude cauzele alternative pentru creșterile valorilor ALT (inclusiv medicamente sau agenți potențial hepatotoxici, consumul de alcool sau exerciții fizice intense).

Dacă un pacient revine la utilizarea profilactică a concentratelor/agenților hemostatici cu factor IX pentru controlul hemostatic, se va lua în considerare monitorizarea și abordarea terapeutică conforme cu instrucțiunile pentru acești agenți. Un control anual al stării de sănătate trebuie să includă teste ale funcției hepatice.

Schema terapeutică cu corticosteroizi

Un răspuns imun la proteina de la nivelul capsidei AAV5 va apărea după administrarea dezaparvovec etranacogene. Acest lucru poate duce, în unele cazuri, la creșterea valorilor transaminazelor hepatice (hipertransaminazemie) (vezi mai sus și pct. 4.8). În cazul valorilor ALT crescute peste limita superioară a valorilor normale sau duble față de valorile de la momentul inițial ale pacientului în primele 3 luni după administrarea dozei, trebuie luat în considerare un tratament cu corticosteroizi,

pentru a atenua răspunsul imun, de exemplu începând cu administrarea orală de prednisolon 60 mg/zi sau prednison (vezi tabelul 2).

În plus, se recomandă evaluarea posibilelor cauze alternative ale creșterii valorilor ALT, inclusiv administrarea de medicamente sau agenți potențial hepatotoxici, consumul de alcool sau exercițiile fizice intense. Trebuie avută în vedere retestarea valorilor ALT în decurs de 24 până la 48 de ore și, dacă este indicat clinic, efectuarea de teste suplimentare, pentru a exclude etiologiile alternative.

Tabelul 2. Schema terapeutică recomandată cu prednisolon în caz de creștere a valorilor ALT:

Cronologie	Doza orală de prednisolon (mg/zi)*
Săptămâna 1	60
Săptămâna 2	40
Săptămâna 3	30
Săptămâna 4	30
Doza de întreținere până când valoarea ALT revine la nivelul de referință	20
Doza ajustabilă după atingerea nivelului de referință	Reduceți doza zilnică cu câte 5 mg/săptămână

*Se pot utiliza, de asemenea, medicamente echivalente cu prednisolonul. O terapie asociată cu imunosupresoare sau utilizarea altor terapii imunosupresoare pot fi, de asemenea, luate în considerare în cazul eșecului sau contraindicației tratamentului cu prednisolon (vezi pct. 4.5). De asemenea, se recomandă stabilirea unui consult multidisciplinar, care să implice un hepatolog, pentru a stabili în mod optim alternativa terapeutică la corticosteroizi și monitorizarea stării individuale a pacientului.

Riscul de evenimente tromboembolice

Pacienții cu hemofilie B au, în comparație cu populația generală, un potențial redus de evenimente tromboembolice (de exemplu, tromboembolism pulmonar sau tromboză venoasă profundă) din cauza deficitului congenital la nivelul cascadei de coagulare. Reducerea simptomelor de hemofilie B prin restabilirea activității factorului IX poate expune pacienții la risc potențial de tromboembolism, așa cum se observă în populația generală non-hemofilică.

La pacienții cu hemofilie B cu factori de risc preexistenți pentru evenimente tromboembolice, cum ar fi antecedente de boli cardiovasculare sau cardiometabolice, arterioscleroză, hipertensiune arterială, diabet, vârstă înaintată, riscul potențial de tromboembolism poate fi mai mare.

În studiile clinice cu etranacogene dezaparovec, nu au fost raportate evenimente tromboembolice legate de tratament (vezi pct. 5.1). În plus, nu s-au observat niveluri de activitate ale factorului IX peste valorile fiziologice.

Măsuri contraceptive în legătură cu eliminarea ADN-ului transgen în materialul seminal

Pacienții de sex masculin trebuie informați cu privire la necesitatea unor măsuri contraceptive pentru ei sau partenerii lor aflate la vârsta fertilă (vezi pct. 4.6).

Donarea de sânge, organe, țesuturi și celule

Pacienții tratați cu Hemgenix nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi și celule pentru transplant. Aceste informații sunt furnizate în cardul pacientului, care trebuie să fie dat pacientului după tratament.

Pacienți imunocompromiși

Niciun pacient imunocompromis, incluzând pacienții supuși tratamentului imunosupresor în ultimele 30 de zile înainte de perfuzia cu etranacogene dezaparovec nu au fost înscriși în studii clinice cu etranacogene dezaparovec. Siguranța și eficacitatea acestui medicament la acești pacienți nu au fost stabilite. Utilizarea la pacienții imunocompromiși se bazează pe decizia profesionistului din domeniul

sănătății, luând în considerare starea generală de sănătate a pacientului și potențialul de utilizare a corticosteroizilor după tratamentul cu etranacogene dezaparovec.

Pacienți cu rezultat pozitiv la testarea HIV

La pacienții cu infecție HIV controlată tratați cu etranacogene dezaparovec sunt disponibile date clinice limitate (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Siguranța și eficacitatea la pacienții cu infecție cu HIV necontrolată care urmează terapie anti-virală, lipsa controlului fiind stabilită pe baza valorii CD4+ $\leq 200/\mu\text{l}$, nu au fost stabilite în studiile clinice cu etranacogene dezaparovec (vezi pct. 4.3).

Pacienții cu infecții active sau cronice necontrolate

Nu există experiență clinică cu administrarea de dezaparovec etranacogene la pacienții cu infecții active (cum ar fi infecții respiratorii acute sau hepatită acută) sau cu infecții cronice necontrolate (cum ar fi hepatita B cronică activă). Este posibil ca astfel de infecții active sau cronice necontrolate să afecteze răspunsul la Hemgenix și să reducă eficacitatea acestuia și/sau să provoace reacții adverse. La pacienții cu astfel de infecții, tratamentul cu Hemgenix este contraindicat (vezi pct. 4.3). Dacă există semne sau simptome de infecții active sau cronice necontrolate, tratamentul cu Hemgenix trebuie amânat, până când infecția se remite sau este controlată.

Pacienții cu inhibitori ai factorului IX, monitorizare pentru dezvoltarea inhibitorilor de factor IX

Nu există nicio experiență clinică cu administrarea de etranacogene dezaparovec la pacienții care au sau au avut inhibitori ai factorului IX. Nu se știe dacă sau în ce măsură astfel de inhibitori ai factorului IX preexistenți pot afecta siguranța sau eficacitatea Hemgenix. La pacienții cu antecedente de inhibitori ai factorului IX, tratamentul cu Hemgenix nu este indicat (vezi pct. 4.1).

În studiile clinice cu etranacogene dezaparovec, pacienții nu au avut titruri detectabile de inhibitori ai factorului IX la momentul inițial, iar formarea inhibitorilor etranacogene dezaparovec nu a fost observată după tratament (vezi pct. 5.1).

Pacienții trebuie monitorizați prin observații clinice adecvate și teste de laborator pentru dezvoltarea inhibitorilor factorului IX după administrarea Hemgenix.

Utilizarea concentratelor de factor IX sau a agenților hemostatici după tratamentul cu etranacogene dezaparovec

După administrarea de etranacogene dezaparovec:

- Concentratele de factor IX/agenții hemostatici pot fi utilizați în cazul procedurilor invazive, intervențiilor chirurgicale, traumatismelor sau sângerărilor, în conformitate cu ghidurile actuale de tratament pentru abordarea terapeutică a hemofiliei și pe baza nivelurilor actuale de activitate a factorului IX ale pacientului.
- Dacă nivelurile de activitate a factorului IX ale pacientului sunt în mod constant sub 5 UI/dl și pacientul a prezentat episoade recurente de sângerare spontană, trebuie să se ia în considerare utilizarea concentratelor de factor IX, pentru a reduce la minimum astfel de episoade, în concordanță cu ghidurile de tratament actuale pentru abordarea terapeutică a hemofiliei. Articulațiile țintă trebuie tratate în conformitate cu ghidurile de tratament relevante.

Repetarea tratamentului și impactul asupra altor terapii AAV mediate

Nu se știe încă dacă sau în ce condiții se poate repeta terapia cu Hemgenix și în ce măsură anticorpii endogeni dezvoltați, care reacționează încrucișat, ar putea interacționa cu capsidul vectorilor AAV utilizați în alte terapii genice, cu impact potențial asupra eficacității acestor tratamente (vezi pct. 4. 4 mai sus).

Riscul de malignitate ca urmare a integrării vectorului

Analiza site-ului de integrare a fost efectuată pe probe hepatice de la un pacient tratat cu Hemgenix în studii clinice. Probele au fost prelevate la un an după administrarea dozei. Integrarea vectorilor în ADN-ul genomic uman a fost observată în toate probele.

Relevanța clinică a evenimentelor de integrare individuală nu este cunoscută până în prezent, dar este recunoscut faptul că integrările individuale în genomul uman pot contribui la un risc de malignitate.

În studiile clinice, au fost identificate malignități în legătură cu tratamentul cu etranacogene dezaparovec (vezi pct. 5.1 și 5.3). În cazul în care apare o malignitate, deținătorul autorizației de introducere pe piață trebuie să fie contactat de către personalul medical curant pentru a obține instrucțiuni privind colectarea probelor pacienților pentru examinarea potențială a integrării vectorilor și analiza site-ului de integrare.

Se recomandă ca pacienții cu factori de risc pentru carcinomul hepatocelular preexistenți (cum ar fi fibroza hepatică, hepatită C sau B, steatoză hepatică non-alcoolică) să fie supuși unor screening-uri hepatice regulate cu ultrasunete și să fie monitorizați în mod regulat pentru creșterea valorilor alfa-fetoproteinei (AFP) (de exemplu, anual), timp de cel puțin 5 ani după administrarea Hemgenix (vezi și pct. 4.3).

Urmărire pe termen lung

Pacienții sunt așteptați să fie înscrși într-un studiu de follow-up, pentru a urmări pacienții cu hemofilie timp de 15 ani, pentru a fundamenta siguranța și eficacitatea pe termen lung a terapiei genice cu Hemgenix.

Conținutul de sodiu și potasiu

Acest medicament conține 35,2 mg sodiu per flacon, echivalentul a 1,8% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține potasiu, mai puțin de 1 mmol (39 mg) per flacon, adică practic nu conține potasiu.

4.5 Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Înainte de administrarea etranacogene dezaparovec, schemele terapeutice existente ale pacientului trebuie revizuite, pentru a determina dacă acestea trebuie modificate, pentru a preveni interacțiunile anticipate descrise în această secțiune.

Utilizarea concomitentă a medicamentelor pacienților trebuie monitorizată după administrarea etranacogene dezaparovec, în special în primul an, și trebuie evaluată necesitatea de a modifica schemele terapeutice ale medicamentelor utilizate concomitent, pe baza statusului hepatic al pacientului și a riscului. Atunci când este inițiată terapia cu un medicament nou, este recomandată monitorizarea atentă a valorii ALT și a nivelurilor de activitate a factorului IX (de exemplu, săptămânal sau la interval de 2 săptămâni în prima lună) pentru a evalua efectele potențiale asupra concentrațiilor plasmatice ale ambelor medicamente.

Nu au fost efectuate studii de interacțiune *in vivo*.

Medicamente sau substanțe hepatotoxice

Experiența cu utilizarea acestui medicament la pacienții tratați cu medicamente hepatotoxice sau care utilizează substanțe hepatotoxice este limitată. Siguranța și eficacitatea etranacogene dezaparovec în aceste circumstanțe nu au fost stabilite (vezi punctul 4.4).

Înainte de administrarea etranacogene dezaparovec la pacienții tratați cu medicamente potențial hepatotoxice sau care utilizează alți agenți hepatotoxici (inclusiv alcool, produse pe bază de plante potențial hepatotoxice și suplimente nutritive) și atunci când se decide cu privire la acceptabilitatea acestor agenți după tratamentul cu etranacogene dezaparovec, medicii ar trebui să ia în considerare faptul că acestea pot reduce eficacitatea etranacogene dezaparovec și pot crește riscul de reacții hepatice mai grave, în special în primul an după administrarea de etranacogene dezaparovec (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni cu agenți care pot reduce sau crește concentrațiile plasmatice ale corticosteroidelor

Agenții care pot reduce sau crește concentrațiile plasmatice ale corticosteroidelor (de exemplu, agenți care induc sau inhibă enzima 3A4 a citocromului P450) pot reduce eficacitatea schemei terapeutice cu corticosteroidi sau pot crește incidența reacțiilor adverse la corticosteroidi (vezi pct. 4.4).

Vaccinările

Înainte de perfuzia etranacogene dezaparovec, asigurați-vă că vaccinările pacientului sunt actualizate. Este posibil să fie necesar ca programul de vaccinare al pacientului să fie ajustat, pentru a permite terapia imunomodulatoare concomitentă (vezi pct. 4.4). Vaccinurile cu virusuri vii nu trebuie administrate pacienților în timpul tratamentului imunomodulator.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil

Nu au fost efectuate studii la animale dedicate fertilității /dezvoltării embriofetale, pentru a demonstra dacă utilizarea la femei cu potențial fertil și în timpul sarcinii poate fi dăunătoare pentru copilul nou-născut (risc teoretic de integrare a vectorilor virali în celulele fetale prin transmitere verticală). Nu sunt disponibile date pentru a recomanda o durată specifică a măsurilor contraceptive la femeile aflate la vârsta fertilă. Prin urmare, Hemgenix nu este recomandat femeilor cu potențial fertil.

Contracepția după administrare la bărbați

În studiile clinice, după administrarea etranacogene dezaparovec, ADN-ul transgen a fost temporar detectabil în materialul seminal (vezi pct. 5.2).

Timp de 12 luni după administrarea de etranacogene dezaparovec pacienții tratați, cu potențial reproductiv și partenerii lor cu potențial fertil trebuie să prevină sau să amâne sarcina, folosind metode contraceptive de tip barieră.

Pacienții bărbați tratați cu Hemgenix nu trebuie să doneze material seminal, pentru a reduce la minimum riscul potențial de transmitere pe linie paternă (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Experiența privind utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii nu este disponibilă. La animale nu au fost efectuate studii cu Hemgenix privind toxicitatea asupra funcției de reproducere. Nu se știe dacă acest medicament poate provoca afectare fetală atunci când este administrat unei gravide sau dacă poate afecta capacitatea de reproducere. Hemgenix nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se știe dacă etranacogene dezaparovec este excretat în lapte uman. Un risc pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus. Hemgenix nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitate

Efectele asupra fertilității masculine au fost evaluate în studiile la animale, la șoareci. Nu s-a observat nici un impact negativ asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a utiliza utilaje

Perfuzia cu etranacogene dezaparovec poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Din cauza reacțiilor adverse potențiale, cum ar fi amețeli temporare, oboseală și cefalee care au apărut la scurt timp după administrarea etranacogene dezaparovec, pacienții trebuie sfătuiți să fie prudenți atunci când conduc vehicule și folosesc utilaje, până când sunt siguri că acest medicament nu îi afectează (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la medicament (RAM) în studiile clinice cu etranacogene dezaparovec au fost cefalee (foarte frecvente; 31,6% dintre pacienți), creșteri ale valorilor ALT (foarte frecvente; 22,8% dintre pacienți), creșteri ale valorilor AST (foarte frecvente; 17,5% dintre pacienți), și afecțiuni asemănătoare gripei (foarte frecvente; 14% dintre pacienți).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul 3 prezintă lista generală a reacțiilor adverse din studiile clinice cu etranacogene dezaparovec, efectuate la 57 de pacienți. Reacțiile adverse sunt clasificate pe baza clasei de aparate, sisteme și organe MedDRA și în funcție de frecvență. Reacțiile adverse sunt enumerate pe baza următoarei convenții pentru categoriile de frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței.

Tabelul 3. Reacții adverse la medicament obținute din studiile clinice cu etranacogene dezaparovec

Clasa de aparate, sisteme și organe MedDRA (ASO)	RAM (Termen preferat)	Frecvența per pacient
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente
	Amețeală	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Investigații diagnostice	Afecțiuni asemănătoare gripei	Foarte frecvente
	Oboseală, stare generală de rău	Frecvente
	Valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale proteinei C reactive	Foarte frecvente
	Valori crescute ale creatinfosfokinazei, bilirubinemie crescută	Frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacție legată de perfuzie (Hipersensibilitate, reacție la locul perfuziei, amețeală, prurit ocular, eritem facial, durere la nivel abdominal superior, urticarie, disconfort toracic, pirexie)	Foarte frecvente *

*Frecvența rezultă din baza comună de reacții legate de perfuzie cu un concept medical similar. Reacții individuale la perfuzie au avut loc la 1 până la 2 subiecți, cu frecvență Frecvente (incidență de 1,8 până la 3,5%).

Valori anormale ale testelor de laborator care investighează funcția hepatică

Tabelul 4 descrie valorile anormale ale testelor de laborator care investighează funcția hepatică după administrarea Hemgenix. Creșterile ALT sunt prezentate în continuare, deoarece pot fi însoțite de

scăderea activității Factorului IX și pot indica necesitatea inițierii tratamentului cu corticosteroizi (vezi pct. 4.4).

Tabelul 4. Valori anormale ale testelor de laborator care investighează funcția hepatică la pacienții tratați cu doza de etranacogene dezaparovec 2×10^{13} gc/kg greutate corporală în studiile clinice

Creșterea parametrilor de laborator ^a	Număr de pacienți (%) N = 57
Valoare crescută a 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%)
Valoare crescută a 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%)
Valoare crescută a bilirubinei > LSN^b	14 (24.6%)
LSN > - 1,5 x LN ^c	12 (21. 1%)

Abrevieri: LSN= Limita superioară a valorilor normale; CTCAE = Criterii terminologice comune pentru evenimente adverse

^aSe prezintă cele mai mari grade de valori CTCAE după administrarea dozei

^bNu toți pacienții cu valori anormale ale testelor de laborator >LSN au atins CTCAE gradul 1, din cauza valorilor crescute la momentul inițial

^cCTCAE Grad 1

^dCTCAE Grad 2

^eCTCAE Grad 3

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții legate de perfuzie

În studiile clinice cu etranacogene dezaparovec, reacții legate de perfuzie de severitate ușoară până la moderată au fost observate la 7/57 (12.3%) subiecți. Perfuzia a fost întreruptă temporar la 3 pacienți și reluată cu o viteză de perfuzare mai lentă după tratamentul cu antihistaminice și/sau corticosteroizi. La 1 pacient, perfuzia a fost oprită și nu a fost reluată (vezi pct. 5.1).

Hipertransaminazemie mediată imun

În studiile clinice, reacțiile adverse induse de tratament de creștere a valorilor ALT au avut loc la 13/57 (22.8%) pacienți. Debutul creșterii valorilor ALT a variat de la ziua 22 la ziua 787 după administrarea dozei. La nouă din 13 pacienți cu creștere a valorilor ALT s-a administrat o schemă terapeutică ajustabilă cu corticosteroizi. Durata medie a tratamentului cu corticosteroizi pentru acești pacienți a fost de 81,4 zile. Nouă dintre cei 13 pacienți cu creșteri ale valorilor ALT au prezentat, de asemenea, creșteri ale valorilor AST. Toate evenimentele adverse induse de tratament de creștere a valorilor ALT au fost non-grave și s-au remis în decurs de 3 până la 127 zile.

Imunogenitatea

În studiile clinice cu etranacogene dezaparovec nu s-a observat dezvoltarea inhibitorilor factorului IX.

Un răspuns imun umoral susținut așteptat la capsida AAV5 perfuzată a fost observat la toți pacienții tratați cu etranacogene dezaparovec. Titrul de anticorpi anti-AAV5 crescut peste limita superioară de cuantificare de 1:8748 s-a observat în săptămâna 3 după administrarea dozei și a rămas crescut peste limita superioară de cuantificare la evaluarea de la 24 de luni după administrarea dozei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există date din studiile clinice privind supradozajul cu etranacogene dezaparovec.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: **nealocată încă**, codul ATC: **încă nealocată**

Mecanismul de acțiune

Etranacogene dezaparovec este un medicament de terapie genică conceput pentru a introduce în hepatocite o copie a secvenței ADN care codifică factorul IX uman, pentru a aborda cauza principală a bolii hemofilie B. Etranacogene dezaparovec constă dintr-o secvență ADN de codificare optimizată pentru codoni a variantei Padova a factorului IX uman (hFIXco-Padova), sub controlul promotorului hepatic LP1 specific, încapsulat într-un vector bazat pe virusul adeno-asociat de serotip 5 (AAV5) recombinant (vezi secțiunea 2.1).

În urma unei perfuzii intravenoase unice, etranacogene dezaparovec vizează în mod preferențial celulele hepatice, unde ADN-ul vectorial se află aproape exclusiv în formă epizomală (vezi pct. 5.3 de mai jos). După transducție, etranacogene dezaparovec direcționează expresia pe termen lung specifică ficatului a proteinei Factor IX-Padova. Ca urmare, etranacogene dezaparovec ameliorează parțial sau complet deficitul activității procoagulante a factorului IX circulant la pacienții cu hemofilie B.

Eficacitatea clinică și siguranța

Siguranța și eficacitatea etranacogene dezaparovec au fost evaluate în 2 studii prospective, în regim deschis, cu doză unică, cu un singur braț, un studiu de fază 2b efectuat în SUA și un studiu multi-național de fază 3 efectuat în SUA, Marea Britanie și UE. Ambele studii au înscris pacienți adulți de sex masculin (interval de greutate corporală: 58 până la 169 kg) cu hemofilie B moderat severă sau severă ($\leq 2\%$ din activitatea factorului IX; $N = 3$ în faza 2b și $N = 54$ în faza 3), cărora li s-a administrat intravenos o singură doză de 2×10^{13} gc / kg greutate corporală de etranacogene dezaparovec și care au intrat într-o perioadă de urmărire de 5 ani.

În studiul pivot de fază 3, un total de $N = 54$ pacienți de sex masculin, cu vârsta cuprinsă între 19 și 75 de ani la înscriere ($n = 47 \geq 18$ și < 65 de ani; $n = 7 \geq 65$ de ani) cu hemofilie B moderat severă sau severă a finalizat o fază observațională de inițiere de ≥ 6 luni cu profilaxie standard de îngrijire de rutină cu Factor IX, după care pacienților li s-a administrat intravenos o singură doză de dezaparovec etranacogene. Vizitele de monitorizare post-tratament au avut loc în mod regulat, 53/54 de pacienți finalizând cel puțin 18 luni de monitorizare. Un pacient cu vârsta de 75 de ani la screening a murit de șoc cardiogen în luna 15 după administrarea dozei, eveniment confirmat ca nefiind legat de tratament. Restul de 53/54 de pacienți continuă urmărirea pentru un total de 5 ani după administrarea dozei. Dintre aceștia, la 1 pacient s-a administrat o doză parțială (10%) de dezaparovec etranacogene din cauza unei reacții la perfuzie în timpul tratamentului. Toți pacienții au urmat terapie profilactică de substituție cu factor IX înainte de administrarea etranacogene dezaparovec. Anticorpii anti-AAV5 preexistenți neutralizanți au fost prezenți la 21/54 (38,9%) pacienți la momentul inițial. Obiectivul principal de eficacitate pentru studiul de fază 3 a fost evaluarea reducerii anuale a ratei de sângerare (ABR) între luna 7 și 18 după administrarea dozei, adică după stabilirea expresiei stabile a factorului IX în luna 6 după administrarea dozei, comparativ cu perioada observațională de inițiere. În acest scop, au fost luate în considerare toate episoadele de sângerare, indiferent de evaluarea investigatorilor. Rezultatele eficacității au arătat superioritatea etranacogene dezaparovec, comparativ cu profilaxia continuă de rutină cu factor IX (a se vedea tabelul 5).

Tabelul 5. Evenimente de sângerare și rate anuale de sângerare

Număr	≥6 luni perioada de inițiere FAS (N = 54)	7-18 luni după administrarea dozei FAS (N = 54)	≥6 luni perioada de inițiere (N= 53) ***	7-18 luni după administrarea dozei (N= 53) ***
Numărul de pacienți cu sângerări	40 (74.1%)	20 (37.0%)	40 (75.5%)	19 (35.8%)
Numărul de pacienți cu sângerări zero	14 (25.9%)	34 (63.0%)	13 (24.5%)	34 (64.2%)
Numărul de sângerări	136	54	136	49
Numărul de ani - persoană pentru evenimentele hemoragice	33.12	49.78		
Ajustat* ABR** (Î 95%) pentru orice sângerare	4.19 (3.22, 5.45)	1.51 (0.81, 2.82)	3.89 (2.93, 5.16)	1.07 (0.63, 1.82)
Reducere a ABR (perioada de inițiere până la după administrarea dozei) la două evaluări cu Î Wald 95% O evaluare a valorii p ****	-	64% (36%, 80%) 0.0002		72% (57%, 83%) p<0.0001
Numărul de pacienți cu sângerări severe	10 (18.5%)	7 (13%)	-	-
Numărul de pacienți cu sângerări foarte severe	3 (5.6%)	2 (3,7%)	-	-
ABR ajustată pentru sângerări spontane O evaluare a valorii p	1.52	0.44 p = 0.0034	-	-
ABR ajustată pentru sângerări articulare O evaluare a valorii p	2.35	0.51 p<0.0001	-	-
ABR ajustată pentru sângerări traumatice O evaluare a valorii p	2.09	0.62 p<0.0001	-	-

Abrevieri: ABR = rata anuală de sângerare; FAS = Set complet de analiză care include toți cei 54 de pacienți tratați; Î = intervalul de încredere

* ABR ajustată: Rata ABR ajustată și comparația ABR între perioada inițiere și perioada post-tratament au fost estimate pe baza unei modelări statistice (adică, pe baza unei ecuații de estimare a măsurilor repetate generalizate, modelul de regresie binomială negativă care reprezintă proiectarea asociată a studiului cu un parametru off-set, care să țină cont de perioadele de colectare diferențiale. Perioada de tratament a fost inclusă ca o covariantă netă.)

** ABR a fost măsurată din luna 7 până în luna 18 după perfuzia etranacogene dezaparovec, asigurându-se că în această perioadă a fost prezentă expresia stabilă a factorului IX din materialul transgen.

Datele privind populația includ toți pacienții tratați, cu excepția unui pacient cu titru de anticorpi anti-AAV5 neutralizanți preexistent de 1:3212, care nu a răspuns la tratament, adică nu a prezentat expresia și activitatea factorului IX după administrarea dozei.

O evaluare a valorii $p \leq 0,025$ pentru perioada post-tratament/inițiere < 1 a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic.

După o singură doză de etranacogene dezaparovec, s-au observat creșteri relevante din punct de vedere clinic ale activității factorului IX, măsurate prin testul într-o singură etapă (pe bază de aPTT) (a

se vedea tabelul 6). Activitatea factorului IX a fost, de asemenea, măsurată cu testul cromogen, iar rezultatele au fost mai mici în comparație cu rezultatele testului într-o singură etapă (bazat pe aPTT), raportul mediu de activitate a factorului IX pentru testul cromogen și testul într-o singură etapă variind de la 0,408 la 0,547, din luna 6 până în luna 24 după administrarea dozei.

Tabelul 6. Activitate necontaminată² a Factor IX la 6, 12, 18 și 24 luni (FAS; test într-o singură etapă (pe bază de aPTT))

	La momentul inițial ¹ (N= 54) ²	La 6 luni după administrarea dozei (N= 51) ₂	La 12 luni după administrarea dozei (N = 50) ₂	La 18 luni după administrarea dozei (N = 50) ₂	La 24 luni după administrarea dozei ⁵ (N = 50) ²
% medie (SD)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,40)	36,66 (18,96)
% median (min, max)	1.,0 (1,0 -2,0)	37,30 (8,2- 97,1)	39,90 (5,9 -113,0)	33,55 (4,5 - 122,9)	33,85 (4,7 - 99,2)
Modificarea față de momentul inițial Media celor mai mici pătrate (LS) (SE) ³ ÎI 95% O evaluare a valorii 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

Abrevieri: aPTT = timp de tromboplastină parțială activată; ÎI = intervalul de încredere; FAS = Set complet de analiză care include toți cei 54 de pacienți tratați; LS = cele mai mici pătrate; max = maxim; min = minim; n.a. = nu se aplică; SD = deviația standard; SE = eroare standard.

¹Nivelul de referință: activitatea factorului IX la momentul inițial a fost imputată pe baza gravității istorice a hemofiliei B a subiectului, documentată pe formularul de raport de caz. Dacă subiectul a avut deficit sever de factor IX documentat (nivelul plasmatic al factorului IX <1%), nivelul de activitate a factorului IX de bază a fost imputat ca 1%. În cazul în care subiectul avut deficit moderat sever de factor IX documentat (nivelul de activitate plasmatică a factorului $\geq 1\%$ și $\leq 2\%$) nivelul de activitate a factorului IX de bază a fost imputat ca 2%.

²Necontaminate: probele de sânge prelevate în termen de 5 timpi de înjumătățire de utilizare a factorului IX exogen au fost excluse. Atât data, cât și ora utilizării factorului IX exogen și prelevarea de probe de sânge au fost luate în considerare la determinarea contaminării. Pacienții cu zero valori post-tratament de laborator central necontaminate au avut variația de la valoarea de bază atribuită la zero pentru această analiză și au avut valorile post-referință stabilite egale cu valoarea lor de referință egală cu valoarea lor de referință. Factorul IX de bază a fost imputat pe baza severității istorice a hemofiliei B a pacienților, documentată pe formularul de raport de caz. FAS a inclus 1 pacient la care s-a utilizat doar 10% din doza planificată, 1 pacient care a murit în luna 15 post-tratament din cauza bolii concomitente fără legătură, 1 pacient cu titru de anticorpi anti-AAV5 neutralizanți preexistent de 1:3212 care nu a răspuns la tratament și 1 pacient cu contaminare cu factor IX exogen. În consecință, datele privind populația au inclus între 54 și 50 de pacienți cu eșantionare necontaminate.

³Media celor mai mici pătrate (SE): medie de la măsuri repetate în model liniar mixt, cu vizita ca un covariantă netă.

⁴O evaluare a valorii p ≤ 0.025 pentru post-tratament peste valoarea de bază a fost considerată ca fiind semnificativă din punct de vedere statistic.

⁵Pentru luna 24, datele s-au bazat pe o analiză ad-hoc, iar valoarea p nu a fost ajustată în funcție de multiplicitate.

Expresia post-tratament a proteinei Factor IX a fost detectabilă încă de la prima măsurătoare necontaminată din săptămâna 3. În general, deși mai variabil, profilul cinetic al proteinei factor IX în perioada post-tratament a urmat o tendință similară cu activitatea factorului IX. Analiza durabila a activității factorului IX a arătat niveluri stabile de factor IX de la 6 luni până la 24 de luni. Analiza durabilității a arătat o tendință similară a activității factorului IX post- tratament

pentru dezaparovec etranacogene, ca și pentru predecesorul său, terapia genică rAAV5-hFIX care codifică factorul IX uman de tip sălbatic într-un studiu clinic precedent, care a arătat o activitate stabilă post-tratament a factorului IX, de la 6 luni până la 5 ani (vezi pct. 5.3).

În timp ce activitatea medie generală numerică inferioară a factorului IX a fost observată la pacienții cu anticorpi anti-AAV5 neutralizanți preexistenți, nu a fost identificată nicio corelație semnificativă clinic între anticorpii anti-AAV5 preexistenți și activitatea factorului IX la 18 luni după administrarea dozei (vezi tabelul 7). La 1 pacient cu un titru de 1:3212 al anticorpilor anti-AAV5 preexistent la screening, nu a fost observat niciun răspuns la tratamentul cu etranacogene dezaparovec și nicio expresie a factorului IX și a activității factorului IX.

Tabelul 7. Nivelurile de activitate ale factorului IX endogen post-tratament la pacienții cu și fără anticorpi anti-AAV5 neutralizanți preexistenți (FAS; test într-o singură etapă (pe bază de aPTT))

	Numărul de pacienți	Media activității factorului IX (%) (SD)	Mediana activității factorului IX (%) (min, max)	Modificarea de la linia de bază		
				Media celor mai mici pătrate (SE) [†]	Î 95%	O evaluare a valorii p
Cu anticorpi anti-AAV5 neutralizanți preexistenți						
Momentul inițial	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0 - 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
Luna 6	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2 - 90,4)	30,79 (3,827)	23,26 - 38,32	<0,0001
Luna 12	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5 - 73,6)	31,59 (3,847)	24,02 - 39,16	<0,0001
Luna 18	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3 - 57,9)	26,83 (3,854)	19,24 - 34,41	<0,0001
Luna 24	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1 - 88,3)	28,35 (3,928)	20,62 - 36,08	<0,0001
Fără anticorpi anti-AAV5 preexistenți						
Momentul inițial	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0 - 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
Luna 6	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4 - 97,1)	39,46 (3,172)	33,23 - 45,69	<0,0001
Luna 12	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9 - 113,0)	43,07 (3,176)	36,83 - 49,31	<0,0001
Luna 18	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5 - 122,9)	38,72 (3,172)	32,49 - 44,95	<0,0001
Luna 24	33	38,55 (19,19)	25,40 (4,7 - 99,2)	37,40 (2,933)	31,64 - 43,16	<0,0001

Abrevieri: FAS = Set complet de analiză care include toți cei 54 de pacienți tratați; aPTT = timp de tromboplastină parțial activată; Î = intervalul de încredere; LS = cele mai mici pătrate; max = maxim; min = minim; n.a. = nu se aplică; SD = deviația standard; SE = eroare standard.

[†]Media celor mai mici pătrate (SE): medie de la măsuri repetate în model liniar mixt, cu vizita ca un covariantă netă .

Studiul a demonstrat, de asemenea, superioritatea etranacogene dezaparovec la 18 luni post-tratament față de profilaxia de rutină cu factorul IX exogen în perioada de inițiere (vezi tabelul 8). ABR pentru episoadele de sângerare tratate cu factor IX în perioada post-tratament în lunile 7-18 a fost redusă cu 77% (vezi tabelul 5).

Tabelul 8. Rate anuale de sângerare pentru episoadele de sângerare tratate cu factor IX

	≥6 luni	7-18 luni
--	---------	-----------

	perioada de inițiere FAS (N = 54)	post-tratament FAS (N = 54)
Numărul de pacienți cu sângerări tratate cu factor IX	37/54 (68,5%)	15/54 (27,8%)
Numărul de sângerări tratate cu factor IX	118	30
ABR ajustată (95% CI) pentru sângerările tratate cu factor IX	3,65 (2,82 - 4.74)	0,84 (0,41 - 1,73)
Raportul ABR pentru sângerările tratate cu factor IX (post-tratament la inițiere) la două evaluări cu Î Wald 95% O evaluare a valorii p	-	0,23 (0,12 - 0,46) p<0,0001
ABR ajustată (95% CI) pentru sângerări spontane tratate cu factor IX	1,34 (0,87 - 2.06)	0,45 (0,15 - 1.39)
Raportul ABR pentru sângerările spontane tratate cu factor IX (post-tratament la inițiere) la două evaluări cu Î Wald 95% O evaluare a valorii p	-	0,34 (0,11 - 1.00) p = 0,0254
ABR ajustată (95% CI) pentru sângerări articulare tratate cu factor IX	2,13 (1,58 - 2.88)	0,44 (0,19 - 1.00)
Raportul ABR pentru sângerările articulare tratate cu factor IX (post-tratament la inițiere) la două evaluări cu Î Wald 95% O evaluare a valorii p	-	0,20 (0,09 - 0,45) p<0,0001

Abrevieri: ABR = rata anuală de sângerare; FAS = Set complet de analiză care include toți cei 54 de subiecți tratați; Î = intervalul de încredere

Necesarul mediu de terapie de substituție cu factor IX a scăzut semnificativ cu 248 825,0 UI/an/pacient (98,42%; o evaluare a $p < 0,0001$) între lunile 7 și 18 și cu 248 392,6 UI/an/pacient (96,52%; o evaluare a $p < 0,0001$) între luna 7 la 24 după tratamentul cu etranacogene dezaparovec, comparativ cu standardul profilactic de îngrijire de rutină cu Factor IX în timpul perioadei de inițiere. Din ziua 21 până în lunile 7-24, 52 din 54 (96,3%) pacienți tratați nu au utilizat profilaxie continuă de rutină cu factor IX.

Per ansamblu, rezultate similare au fost observate la 24 luni post-tratament în studiul de fază 3. De notat, niciunul dintre pacienții nu a prezentat dovezi de inhibitori neutralizanți ai etranacogene dezaparovec factor IX derivat la 2 ani post-tratament. În mod similar, niciunul dintre cei 3 pacienți înscriși în studiul de fază 2b nu a prezentat dovezi de inhibitori neutralizanți pe perioada de 3 ani post-tratament. Cei 3 pacienți au demonstrat creșteri relevante din punct de vedere clinic ale activității factorului IX și au întrerupt profilaxia de rutină de substituție a factorului IX pe o perioadă de 3 ani post-tratament.

Adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a amânat obligația de a prezenta rezultatele studiilor efectuate cu Hemgenix în unul sau mai multe subgrupuri ale populației pediatrice în tratamentul hemofiliei B (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Aprobarea condiționată

Acest medicament a fost autorizat în cadrul unui așa-numit sistem de "aprobare condiționată". Aceasta înseamnă că se așteaptă dovezi suplimentare cu privire la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui noile informații cu privire la acest medicament cel puțin o dată pe an, iar acest RCP va fi actualizat după cum este necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție, metabolizare și eliminare

Proteina factor IX derivată din etranacogene dezaparovec produsă în ficat este de așteptat să aibă căi de distribuție și catabolice similare cu proteina factor IX nativă, endogenă a persoanelor fără deficit de factor IX (vezi pct. 5.1).

Farmacocinetica clinică a excreției etranacogene dezaparovec

Farmacocinetica excreției etranacogene dezaparovec a fost caracterizată în urma administrării etranacogene dezaparovec, folosind un test sensibil de reacție în lanț a polimerazei (PCR), pentru a detecta secvențele ADN vectorial în probele de sânge și, respectiv, material seminal. Acest test este sensibil la ADN-ul transgene, inclusiv la fragmente de ADN degradat. Aceasta nu poate preciza dacă ADN-ul este prezent în reflexia vectorială, în celule sau în faza fluidă a matricei (de exemplu, plasma sanguină, lichidul seminal) sau dacă vectorul intact este prezent.

În studiul de fază 3, ADN-ul vectorial detectabil, cu concentrații maxime ADN vectoriale post-administrare a fost observat în sânge ($n = 53/54$) și material seminal ($n = 42/54$) la un timp median (T_{max}) de 4 ore și, respectiv, 42 de zile. Concentrațiile plasmatice maxime au fost de $2,2 \times 10^{10}$ copii/ml în sânge și de $3,8 \times 10^5$ copii/ml în materialul seminal. După atingerea maximului într-o matrice, concentrația ADN-ului transgene scade constant. Absența excreției la pacienți a fost definită ca 3 probe consecutive cu o concentrație a ADN-ului vectorial sub limita de detecție (<LOD). Folosind această definiție, un total de 56% (30/54) dintre pacienți au atins absența ADN-ului vectorial în sânge și 69% (37/54) în materialul seminal până în luna 24. Timpul mediu până la absența excreției a fost de 52,3 săptămâni în sânge și de 45,8 săptămâni în material seminal la 24 luni post-administrare. Mai mulți subiecți nu au pus la dispoziție numărul necesar de probe de sânge și material seminal pentru a evalua statusul excreției, conform definiției. Luând în considerare rezultatele obținute din ultimele 2 probe consecutive disponibile, un total de 40/54 (74%) și 47/54 (87%) pacienți au fost identificați ca având absența a excreției ADN-ului vectorial în sânge și, respectiv, în materialul seminal, la 24 de luni după administrarea dozei.

Farmacocinetica în grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

În studiul de fază 3, majoritatea ($n = 45$) pacienților a avut funcție renală normală (clearance-ul creatininei (Clcr) = ≥ 90 ml / min definit prin formula Cockcroft-Gault), 7 pacienți au avut insuficiență renală ușoară (Clcr = 60 până la 89 ml / min) și 1 pacient a avut insuficiență renală moderată (Clcr = 30 până la 59 ml / min).

Nu s-au observat diferențe relevante clinic ale activității factorului IX între acești pacienți.

Etranacogene dezaparovec nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (Clcr = 15 până la 29 ml / min) sau boală renală în stadiu terminal (Clcr <15 ml / min).

Pacienți cu insuficiență hepatică

În studiul de fază 3, pacienții cu grad variabil de steatoză hepatică la momentul inițial nu au prezentat niveluri diferite de activitate a factorului IX, relevante din punct de vedere clinic.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă și fibroză avansată nu au fost incluși în studii (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice privind siguranța

Toxicitate generală

Studiile preclinice au fost inițiate cu un medicament de terapie genică care utilizează virusul adeno-asociat de serotip 5 (AAV5) recombinant (rAAV5) care exprimă tipul sălbatic al factorului IX de coagulare umană (rAAV5-hFIX). Etranacogene dezaparovec (rAAV5-hFIX-Padova) a fost dezvoltat ulterior din rAAV5-hFIX prin introducerea unei modificări nucleotidice 2 în transgene pentru factorul

IX uman, generând astfel varianta Padova naturală a factorului IX, care prezintă o activitate semnificativ augmentată (vezi pct. 5.1).

Doza la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) a fost stabilită ca fiind 9×10^{13} gc/kg greutate corporală la primatele non-umane, mai mare de aproximativ 5 ori față de doza dezaparovec etranacogene recomandată la om de 2×10^{13} gc/kg greutate corporală.

Biodistribuția etranacogene dezaparovec și a predecesorului său, terapia genică cu factorul IX de tip sălbatic uman, a fost evaluată la șoareci și primate non-umane după administrarea intravenoasă (vezi pct. 5.3). Distribuția preferențială către ficat, dependentă de doză, a fost confirmată atât pentru vectori, cât și pentru expresia lor transgenă.

Genotoxicitate

Riscurile genotoxice și asupra funcției de reproducere au fost evaluate cu rAAV5-hFIX. Analiza site-ului de integrare în ADN-ul genomic al gazdei a fost efectuată pe țesutul hepatic provenit de la șoareci și primate non-umane cărora li s-a administrat injectabil rAAV5-hFIX până la o doză de $2,3 \times 10^{14}$ gc/kg greutate corporală, o doză de aproximativ 10 ori mai mare decât doza clinică recomandată la om. Secvențele ADN vectoriale rAAV5-hFIX recuperate reprezentau aproape exclusiv forme epizomale, care nu erau integrate în ADN-ul gazdă. Nivelul scăzut rămas al ADN-ului rAAV5-hFIX integrat a fost distribuit în întregul genom gazdă, fără o integrare preferențială în genele asociate cu medierea transformării maligne la om (vezi pct. 4.4 Riscul de malignitate ca urmare a integrării vectorilor).

Carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii dedicate de carcinogenitate cu etranacogene dezaparovec.

Deși nu există modele animale pe deplin adecvate pentru a aborda potențialul tumorigen și cancerigen al etranacogene dezaparovec la om, datele toxicologice nu sugerează motive de îngrijorare pentru tumorigenitate.

Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Nu au fost efectuate studii dedicate de toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării, inclusiv evaluări embrio-fetale și ale fertilității, cu etranacogene dezaparovec, deoarece bărbații reprezintă majoritatea populației de pacienți care urmează să fie tratați cu Hemgenix. Riscul de transmitere pe linie germinală după administrarea dozei de rAAV5-hFIX $2,3 \times 10^{14}$ gc/kg greutate corporală, adică o doză de aproximativ 10 ori mai mare decât cea recomandată pentru oameni, a fost evaluat la șoareci. Administrarea rAAV5-hFIX a dus la ADN vectorial detectabil în organele de reproducere și sperma animalelor de sex masculin. Cu toate acestea, în urma împerecherii acestor șoareci cu femele neexpuse la tratament, la 6 zile după administrare, ADN-ul vectorial rAAV5-hFIX nu a fost detectat în țesuturile reproductive ale femelelor și nici la descendenți, indicând lipsa unei transmiteri pe linie germinală paternă.

6. DATE FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sucroză
Polisorbat-20
Clorură de potasiu
Fosfat de potasiu
Clorură de sodiu
Fosfat de sodiu
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni

După diluare

Odată diluat cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă (vezi pct. 6.6), Hemgenix poate fi păstrat la 15°C - 25°C, în punga de perfuzie, protejat de lumină. Cu toate acestea, administrarea dozei de etranacogene dezaparovec pacientului trebuie finalizată în decurs de 24 de ore de la prepararea dozei.

Stabilitatea după diluare a fost stabilită pentru pungi perfuzabile din copolimer polietilenă/polipropilenă (PE/PP), fără clorură de polivinil (PVC) care conțin clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C -8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A se dilua înainte de utilizare.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Soluție de 10 ml într-un flacon din sticlă de tip I cu dop (cauciuc clorobutil), etanșat cu capsă detașabilă din aluminiu.

Hemgenix este furnizat într-un flacon care conține 10 ml.

Numărul total de flacoane din fiecare ambalaj finit corespunde dozei necesare pentru fiecare pacient în parte, stabilite în funcție de greutatea corporală, și este precizat pe ambalaj.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține organisme modificate genetic (OMG).

Echipamentul individual de protecție, incluzând mănuși, ochelari de protecție, îmbrăcăminte de protecție și măști, trebuie purtat în timpul pregătirii și administrării etranacogene dezaparovec.

Prepararea etranacogene dezaparovec înainte de administrare

1. Utilizați tehnici aseptice în timpul preparării și administrării etranacogene dezaparovec.
2. Utilizați flaconul (flacoanele) cu etranacogene dezaparovec o singură dată [flacon (flacoane) pentru o singură utilizare].
3. Verificați doza necesară de etranacogene dezaparovec stabilită pe baza greutății corporale a pacientului. Numărul total de flacoane din fiecare ambalaj finit corespunde dozei necesare pentru fiecare pacient în parte, stabilite în funcție de greutatea corporală.
4. Etranacogene dezaparovec trebuie diluat cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă înainte de administrare.

- Extrageți volumul dozei calculate de Hemgenix (exprimat în ml) dintr-o pungă (pungi) de perfuzie de 500 ml cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă. Volumul care urmează să fie extras va varia în funcție de greutatea corporală a pacientului.
 - o Pentru pacienții cu greutate corporală <120 kg, se extrage volumul de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă corespunzător dozei totale de Hemgenix (în ml) dintr-o pungă de perfuzie de 500 ml.
 - o Pentru pacienții cu greutate corporală ≥120 kg, se extrage volumul de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă corespunzător dozei totale de Hemgenix (în ml) din două pungi de perfuzie a câte 500 ml, prin extragerea unei jumătăți din volumul necesar din fiecare dintre cele două pungi de perfuzie a câte 500 ml.
- Ulterior, se adaugă doza necesară de etranacogene dezaparovec în punga (pungile) de perfuzie, pentru a obține volumul total de 500 ml în fiecare pungă de perfuzie.
- 5. Se adaugă doza de Hemgenix direct în clorura de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă. În timpul diluării, nu adăugați doza Hemgenix în aerul din punga de perfuzie.
- 6. Răsturnați ușor punga (pungile) de perfuzie, de cel puțin 3 ori, pentru a amesteca soluția și a asigura distribuția uniformă a medicamentului diluat.
- 7. Pentru a evita spumarea:
 - Nu agitați flaconul (flacoanele) etranacogene dezaparovec și punga (pungile) de perfuzie preparată (preparate).
 - Nu utilizați ace de filtrare în timpul preparării etranacogene dezaparovec.
- 8. Pentru a reduce riscul de vărsare și/sau formare de aerosoli, punga (pungile) perfuzabil(e) trebuie să fie furnizat(e) cu o conexiune la un tub de perfuzie preumplut cu clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.
- 9. Tubulatura perfuzabilă preumplută cu clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă trebuie conectată la principala linie de perfuzie intravenoasă, de asemenea, amorsată cu clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă înainte de utilizare.
- 10. Se utilizează numai clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, deoarece stabilitatea etranacogene dezaparovec nu a fost determinată cu alte soluții și solvenți.
- 11. Nu perfuzați soluția diluată dezaparovec etranacogene prin aceeași linie intravenoasă cu orice alte medicamente.
- 12. Nu utilizați o linie centrală sau un port central.

Administrare

13. Etranacogene dezaparovec diluat trebuie inspectat vizual înainte de administrare. Dezaparovec etranacogene diluat trebuie să fie o soluție limpede, incoloră. Dacă în punga de perfuzie sunt observabile particule, aspect turbid sau modificări de culoare, nu utilizați etranacogene dezaparovec.
14. După diluare utilizați medicamentul cât mai curând posibil. Nu trebuie să depășiți timpul de păstrare a medicamentului diluat precizat la punctul 6.3.
15. Utilizați un filtru integrat (în linie) de 0,2 μm realizat din polieteriulfonă (PES).
16. Soluția diluată dezaparovec etranacogene trebuie administrată într-o venă periferică, printr-o linie separată de perfuzie intravenoasă, printr-un cateter venos periferic.
17. Soluția dezaparovec etranacogene trebuie perfuzată strict cu viteza (vitezele) de perfuzare prevăzute la punctul 4.2. Administrarea trebuie să fie finalizată în decurs de ≤24 de ore de la prepararea dozei (vezi pct. 4.2).
18. După ce întregul conținut al pungii (pungilor) de perfuzie este administrat, linia de perfuzie trebuie spălată cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, cu aceeași viteză de perfuzare pentru a asigura administrarea întregii doze de dezaparovec etranacogene.

Măsuri care trebuie luate în caz de expunere accidentală

În cazul expunerii accidentale, trebuie respectate recomandările locale privind deșeurile farmaceutice.

- o În cazul expunerii accidentale a ochilor, spălați imediat ochii cu apă, timp de cel puțin 15 minute. Nu utilizați soluții care conțin alcool.

- În cazul expunerii accidentale a acului, favorizați sângerare la nivelul plăgii și spălați bine zona de injecție cu apă și săpun.
- În cazul expunerii accidentale a pielii, zona afectată trebuie curățată temeinic cu apă și săpun, timp de cel puțin 15 minute. Nu utilizați soluții care conțin alcool.
- În caz de inhalare accidentală, mutați persoana în aer proaspăt.
- În cazul expunerii orale accidentale, clătiți abundent gura cu apă.
- În fiecare caz, solicitați ulterior asistență medicală.

Suprafețele de lucru și materialele care ar putea intra în contact cu etranacogene dezaparvovec trebuie să fie decontaminate cu dezinfectant adecvat cu activitate virucidă [de exemplu, un dezinfectant care eliberează clor, cum ar fi hipocloritul, care conține 0,1% clor disponibil (1000 ppm)], după utilizare.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentele neutilizate și materialele de unică folosință care ar fi putut intra în contact cu Hemgenix (deșeuri solide și lichide) trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind deșeurile farmaceutice.

Aparținătorii trebuie sfătuiți cu privire la manipularea corectă a deșeurilor, posibil contaminate cu reziduuri de medicament, generate în cursul utilizării Hemgenix.

Suprafețele de lucru și materialele care ar putea intra în contact cu etranacogene dezaparvovec trebuie să fie decontaminate cu dezinfectant adecvat cu activitate virucidă [de exemplu, un dezinfectant care eliberează clor, cum ar fi hipocloritul, care conține 0,1% clor disponibil (1000 ppm)], după utilizare și apoi autoclavizate, dacă este posibil.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Germania

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1715/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚIA SPECIFICĂ DE A FINALIZA MĂSURILE ULTERIOARE AUTORIZĂRII PENTRU AUTORIZAȚIA CONDIȚIONATĂ DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI ACTIVE BIOLOGICE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIE

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

uniQure, Inc
113 Hartwell Avenue
Lexington, MA 02421
Statele Unite ale Americii

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoarte periodice de actualizare a siguranței (RPAS-uri)**

Cerințele pentru prezentarea RPAS-urilor pentru acest medicament sunt stabilite în lista datelor de referință ale Uniunii (lista EURD) prevăzută la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și în orice actualizări ulterioare publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de introducere pe piață (DAPP) prezintă primul RPAS pentru acest produs în termen de 6 luni de la autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscurilor (PMR)**

Deținătorul autorizației de introducere pe piață (DAPP) efectuează activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR convenită prezentată în modulul 1.8.2 din autorizația de introducere pe piață și orice actualizări ulterioare convenite ale PMR.

Ar trebui prezentat un PMR actualizat:

- La solicitarea Agenției Europene pentru Medicamente;
 - Ori de câte ori sistemul de gestionare a riscurilor este modificat, în special ca urmare a primirii de noi informații care pot duce la o modificare semnificativă a profilului de beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unei etape importante (farmacovigilență sau reducerea la minimum a riscurilor).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor**

Înainte de lansarea Hemgenix în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină cu autoritățile naționale competente cu privire la conținutul și formatul programului educațional.

Deținătorul autorizației de punere pe piață se asigură că, în fiecare stat membru în care este comercializat Hemgenix, personalul medical și pacienții/aparținătorii care urmează să prescrie, să utilizeze sau să supravegheze administrarea Hemgenix au acces la/sunt în posesia următoarelor pachete educaționale. Aceste pachete vor fi traduse în limba locală, pentru a asigura înțelegerea măsurilor de precauție care se adresează medicilor și pacienților:

- Materiale educaționale pentru medic
- Pachetul de informare a pacientului.

Materialul educațional care se adresează medicului este format din:

- Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății;
- Rezumatul caracteristicilor produsului;
- Ghidul pacientului/aparținătorului;
- Cardul pacientului.

Pachetul de informare care se adresează pacientului este format din:

- Ghidul pacientului/aparținătorului;
- Cardul pacientului;
- Prospectul de informare a pacientului.

Ghidul pentru mesajele cheie care se adresează profesioniștilor din domeniul sănătății:

- Informarea pacientului cu privire la riscul important identificat de hepatotoxicitate și riscurile potențiale importante de transmitere orizontală și pe linie germinativă, dezvoltarea inhibitorilor factorului IX, malignitatea în ceea ce privește integrarea genomului vectorial și tromboembolismul, precum și detalii privind modul în care aceste riscuri pot fi reduse la minimum.
- Înainte de a lua o decizie de tratament, profesionistul din domeniul sănătății trebuie să discute cu pacientul despre riscurile, beneficiile și incertitudinile Hemgenix, atunci când prezintă Hemgenix ca opțiune de tratament, inclusiv:
 - Faptul că utilizarea Hemgenix va necesita, în unele cazuri, administrarea de corticosteroizi, pentru a aborda afectarea hepatică pe care acest medicament o poate induce. Acest lucru necesită o monitorizare adecvată a funcției hepatice a pacienților și evitarea utilizării concomitente a medicamentelor sau agenților hepatotoxici, pentru a reduce la minimum riscul de hepatotoxicitate și un potențial efect terapeutic redus al Hemgenix.
 - Faptul că nivelul crescut de anticorpi anti-AAV5 preexistent poate reduce eficacitatea terapiei cu Hemgenix; pacienții trebuie evaluați pentru titrul anticorpilor anti-AAV5 neutralizanți preexistenți, înainte de tratamentul cu Hemgenix.
 - Faptul că există posibilitatea de a nu răspunde la tratamentul cu Hemgenix. Pacienții care nu răspund sunt încă expuși riscurilor pe termen lung.
 - Faptul că efectul tratamentului pe termen lung nu poate fi prezis.
 - Faptul că nu există încă planuri de readministrare a medicamentului la pacienții care nu răspund sau au pierdut răspunsul la tratament.
 - Faptul că pacienții trebuie testați pentru inhibitori ai factorului IX, pentru a monitoriza dezvoltarea inhibitorilor factorului IX.
 - Atenționarea pacienților despre importanța înscrierii într-un registru, pentru urmărirea efectelor pe termen lung.
 - Personalul medical trebuie să furnizeze pacientului ghidul pacientului și cardul pacientului.

Ghidul pentru mesajele cheie care se adresează pacientului/aparținătorului:

- Importanța de a înțelege pe deplin beneficiile și riscurile tratamentului cu Hemgenix, ceea ce se știe și nu se știe încă despre efectele pe termen lung, legate atât de siguranță, cât și de eficacitate.

- Prin urmare, înainte de a se lua o decizie cu privire la începerea terapiei, medicul va discuta cu pacientul următoarele:
 - Faptul că administrarea de Hemgenix va necesita, în unele cazuri, tratament cu corticosteroizi, pentru a aborda terapeutic afectarea hepatică pe care o poate produce acest medicament și că medicul se va asigura că pacienții sunt disponibili pentru teste de sânge regulate, pentru a verifica răspunsul la Hemgenix și pentru a evalua sănătatea ficatului. Pacienții trebuie să informeze personalul medical cu privire la utilizarea curentă a corticosteroizilor sau a altor imunosupresoare. Dacă pacientul nu poate lua corticosteroizi, medicul poate recomanda medicamente alternative, pentru a aborda terapeutic problemele cu ficatul.
 - Faptul că imunitatea preexistentă crescută împotriva vectorului poate reduce eficacitatea terapiei cu Hemgenix; se preconizează că pacienții vor fi evaluați pentru titrul anticorpilor anti-AAV5 neutralizanți preexistenți înainte de tratamentul cu Hemgenix.
 - Faptul că nu toți pacienții pot beneficia de tratamentul cu Hemgenix. Pacienții care nu răspund la tratament sunt încă expuși riscurilor pe termen lung.
 - Detaliază modul în care riscurile potențiale importante de transmitere orizontală și germinativă, dezvoltarea inhibitorilor factorului IX, malignitatea în raport cu integrarea genomului vectorial și tromboembolismul pot fi recunoscute și reduse la minimum prin monitorizarea periodică recomandată de medici, incluzând:
 - Faptul că pacientul trebuie să solicite imediat sfatul medicului, pentru orice simptome sugestive pentru un eveniment tromboembolic.
 - Faptul că pacienții de sex masculin cu potențial reproductiv sau partenererele lor trebuie să utilizeze metode de contracepție de tip barieră timp de un an după administrarea de Hemgenix.
 - Faptul că Hemgenix are o componentă vectorială virală și poate fi asociat cu un risc crescut de tumori maligne. Monitorizarea regulată a ficatului timp de cel puțin 5 ani după tratamentul cu Hemgenix este necesară la pacienții cu factori de risc preexistenți pentru carcinomul hepatocelular.
 - Faptul că pacienții nu trebuie să doneze sânge, material seminal sau organe, țesuturi și celule pentru transplant
 - Faptul că pacientul va primi un card al pacientului, care trebuie prezentat oricărui medic sau asistente medicale, ori de câte ori pacientul are o programare medicală.
 - Faptul că este importantă înscrierea într-un registru al pacienților, pentru a asigura supravegherea pe termen lung de 15 ani.

Mesajele cheie ale cardului pacientului:

- Acest card este furnizat pentru a informa profesioniștii din domeniul sănătății că pacientul a fost tratat cu Hemgenix pentru hemofilie B.
- Pacientul trebuie să prezinte cardul pacientului unui medic sau unei asistente medicale, ori de câte ori are o programare medicală.
- Pacientul trebuie să solicite sfatul medicului pentru orice simptome care sugerează un eveniment tromboembolic.
- Pacientul trebuie să efectueze în mod regulat teste de sânge și examinări, conform recomandărilor medicului curant.
- Cardul trebuie să avertizeze cadrele medicale că pacientul poate fi supus unui tratament cu corticosteroizi pentru minimizarea riscului de hepatotoxicitate indus de Hemgenix.
- **Obligația de a lua măsuri post-autorizare**

DAPP finalizează, în termenul stabilit, măsurile de mai jos:

Descriere:	Scadentă
Pentru a caracteriza în continuare eficacitatea și siguranța pe termen lung a etranacogene dezaparovec la pacienții adulți cu hemofilie B severă și moderat severă (deficit congenital de factor IX) fără antecedente de	31 December 2044

inhibitori ai factorului IX, DAPP trebuie să prezinte analiza finală a raportului unui studiu, dintr-un registru, în conformitate cu un protocol convenit.	
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

E.OBLIGAȚIA SPECIFICĂ DE A FINALIZA MĂSURILE ULTERIOARE AUTORIZĂRII PENTRU AUTORIZAȚIA CONDIȚIONATĂ DE PUNERE PE PIAȚĂ

Aceasta fiind o autorizație condiționată de punere pe piață și în conformitate cu articolul 14a alineatul (4) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, deținătorul autorizației de punere pe piață completează, în termenul stabilit, următoarele măsuri:

Descriere:	Scadență
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța etranacogene dezaparovec la pacienții adulți cu hemofilie B severă și moderat severă (deficit congenital de factor IX) fără antecedente de inhibitori ai factorului IX, DAPP trebuie să prezinte rezultatele finale, inclusiv cele după 5 ani de urmărire din studiul pivot CT-AMT-061-01.	30 iunie 2024
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța etranacogene dezaparovec la pacienții adulți cu hemofilie B severă și moderat severă (deficit congenital de factor IX) fără antecedente de inhibitori ai factorului IX, DAPP trebuie să prezinte rezultatele finale (5 ani de date) ale studiului pivot CT-AMT-061-02 cu 54 subiecți.	31 octombrie 2025
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța etranacogene dezaparovec la pacienții adulți cu hemofilie B severă și moderat severă (deficit congenital de factor IX) fără antecedente de inhibitori ai factorului IX, indiferent de titrul de anticorpi neutralizanți anti-AAV5, DAPP trebuie să prezinte raportul de analiză intermediară de monitorizare la 1 an, după ce primii 50 de subiecți sunt înscriși în studiul CSL222_4001.	31 decembrie 2026

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INDICAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ MEDICAMENTULUI**

Hemgenix 1 x 10¹³ copii ale genomului/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă etranacogene dezaparovec

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare ml de etranacogene dezaparovec conține 1 x 10¹³ copii ale genomului.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: sucroză, polisorbat-20, clorură de potasiu, dihidrogenofosfat de potasiu, clorură de sodiu, hidrogenofosfat de sodiu, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

10 ml flacon x (numărul de flacoane pentru a doza pacientul)

Ambalaj specific pacientului, care conține o cantitate suficientă de flacoane pentru doza necesară fiecărui pacient

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Doar pentru o singură utilizare
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare intravenoasă după diluare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ (E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ (E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține organisme modificate genetic.
A se elimina în conformitate cu recomandările locale pentru deșeurile farmaceutice.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1715/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificarea pentru neinclusiunea lui Braille acceptată.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare 2D care conține identificatorul unic inclus.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Hemgenix 1 x 10¹³ copii ale genomului/ml concentrat steril
etranacogene dezaparvovec
Utilizarea intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Hemgenix 1 x 10¹³ copii ale genomului/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă etranacogene dezaparovec

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție tot acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dvs.

- Păstrați acest prospect. Poate fi necesar să-l citiți din nou.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Medicul dumneavoastră vă va oferi un card al pacientului. Citiți-l cu atenție și urmați instrucțiunile de pe acesta.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Hemgenix și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Hemgenix
3. Cum se administrează Hemgenix
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Hemgenix
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Hemgenix și pentru ce se utilizează

Ce este Hemgenix și pentru ce se utilizează

Hemgenix este un medicament de terapie genică, care conține substanța activă etranacogene dezaparovec. Un medicament de terapie genetică funcționează prin administrarea unei gene în organism, pentru a corecta un defect genetic.

Hemgenix este utilizat pentru tratamentul hemofiliei B severă și moderat severă (deficit congenital de factor IX) la adulții care nu au inhibitori sau nu au avut inhibitori (anticorpi neutralizanți) împotriva proteinei factorului IX.

Persoanele cu hemofilie B se nasc cu o formă modificată a genei necesare pentru producerea factorului IX, o proteină esențială pentru coagularea sângelui și oprirea oricărei sângerări. Persoanele cu hemofilie B au niveluri insuficiente de factor IX și sunt predispuse la episoade de sângerare interne sau externe.

Cum funcționează Hemgenix

Substanța activă din Hemgenix se bazează pe un virus, care nu provoacă boli la om. Acest virus a fost modificat astfel încât să nu se răspândească în organism, dar să poată furniza o copie a genei factorului IX în celulele hepatice. Acest lucru permite ficatului să producă proteina factor IX și să

crească nivelurile activității factorului IX în sânge. Acest lucru ajută sângele să se coaguleze mai aproape de normal și previne sau reduce episoadele de sângerare.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Hemgenix

Nu trebuie să vi se administreze Hemgenix

- Dacă sunteți alergic la etranacogene dezaparvovec sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat în secțiunea 6).
- Dacă aveți o infecție activă, care este fie o infecție acută (de scurtă durată), fie o infecție cronică (de lungă durată) care nu este controlată de medicamente.
- Dacă ficatul nu funcționează corect din cauza fibrozei hepatice avansate (cicatrizare și îngroșare a țesuturilor) sau cirozei (cicatrizare, din cauza leziunilor hepatice de lungă durată).

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră sau dacă nu sunteți sigur de oricare dintre cele de mai sus, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra Hemgenix.

Atenționări și precauții

Înainte de tratamentul cu Hemgenix

Medicul dumneavoastră vă va efectua mai multe teste, **înainte de** a vi se administra tratamentul cu Hemgenix.

Teste de sânge pentru anticorpi

Medicul dumneavoastră vă va efectua teste de sânge, pentru a verifica dacă există anumiți anticorpi (proteine), înainte de tratamentul cu Hemgenix, inclusiv:

- Analize de sânge pentru a verifica prezența anticorpilor în sângele dumneavoastră direcționați împotriva proteinei factorului IX uman (inhibitori ai factorului IX).
Dacă testul pentru acești anticorpi este pozitiv, vă va fi efectuat un alt test, în aproximativ 2 săptămâni. Dacă atât rezultatul testului inițial, cât și rezultatul testului reluat sunt pozitive, administrarea Hemgenix nu va fi inițiată.
- De asemenea, pot fi efectuate teste de sânge pentru a verifica cantitatea de anticorpi din sângele dumneavoastră direcționați împotriva tipului de virus utilizat pentru a produce Hemgenix.

Sanatatea ficatului

Pentru a decide dacă acest medicament este potrivit pentru dumneavoastră, medicul dumneavoastră vă va verifica starea sănătății ficatului înainte de a începe tratamentul cu Hemgenix și vă va efectua:

- Teste de sânge, pentru a verifica nivelul enzimelor hepatice din sânge
- Ecografie hepatică
- Testarea elastografiei, pentru a verifica cicatrizarea sau fibrozarea ficatului.

În timpul sau la scurt timp după perfuzia cu Hemgenix

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza **în timpul sau la scurt timp după** perfuzia cu Hemgenix.

Reacții legate de perfuzie

Reacțiile adverse legate de perfuzie pot apărea în timpul sau la scurt timp după ce vi se administrează perfuzia cu Hemgenix (prin picurare). Medicul dumneavoastră vă va monitoriza în timpul perfuziei cu Hemgenix și timp de cel puțin 3 ore după ce vi se administrează Hemgenix.

- Simptomele unor astfel de reacții adverse sunt enumerate la punctul 4 "Reacții adverse posibile". Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă prezentați aceste simptome sau orice alte simptome în timpul sau la scurt timp după perfuzie.
- În funcție de simptome, perfuzia poate fi încetinită sau întreruptă. Dacă perfuzia este întreruptă, aceasta poate fi repornită într-un ritm mai lent, atunci când reacția la perfuzie este rezolvată. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să vi se administreze corticosteroizi (de exemplu, prednisolon sau prednison) pentru a ajuta la abordarea terapeutică a reacției la perfuzie.

După tratamentul cu Hemgenix

După tratamentul cu Hemgenix, medicul dumneavoastră va continua să vă verifice starea de sănătate. Este **important să discutați programarea acestor analize de sânge** cu medicul dumneavoastră, astfel încât acestea să poată fi efectuate, după cum este necesar.

Enzimele hepatice

Hemgenix va declanșa un răspuns al sistemului imunitar, care poate duce la un nivel crescut în sânge al anumitor enzime hepatice, numit transaminaze (hipertransaminazemie). Medicul dumneavoastră vă va monitoriza în mod regulat nivelul enzimelor hepatice, pentru a se asigura că medicamentul funcționează așa cum trebuie:

- După ce vi se administrează Hemgenix, în primele 3 luni, cel puțin, veți efectua teste de sânge o dată pe săptămână, pentru a monitoriza nivelul enzimelor hepatice.
 - Dacă vă confrunțați cu o creștere a enzimelor hepatice, este posibil să efectuați teste de sânge mai frecvent, pentru a verifica nivelurile enzimelor hepatice, până când acestea revin la normal. De asemenea, poate fi necesar să luați un alt medicament (corticosteroizi) pentru a aborda terapeutic aceste reacții adverse.
 - Medicul dumneavoastră vă poate efectua și teste suplimentare pentru a exclude alte cauze ale creșterii nivelului enzimelor hepatice, dacă este necesar, împreună cu un medic cu experiență în bolile de ficat.
- După ce vi se administrează Hemgenix, medicul dumneavoastră vă va repeta testele pentru enzimele hepatice la interval de trei luni, din luna 4 până la un an, pentru a continua verificarea sănătății ficatului. După ce vi se administrează Hemgenix, în al doilea an, medicul dumneavoastră vă va urmări enzimele hepatice semestrial. După al doilea an, medicul dumneavoastră vă va verifica enzimele hepatice anual, timp de cel puțin 5 ani după ce vi s-a administrat Hemgenix.

Nivelurile factorului IX

Medicul dumneavoastră vă va verifica în mod regulat nivelul de factor IX, pentru a vedea dacă tratamentul cu Hemgenix a avut succes.

- După ce vi se administrează Hemgenix, în primele 3 luni, cel puțin, veți efectua teste de sânge o dată pe săptămână, pentru a verifica nivelurile de factor IX.
- După ce vi se administrează Hemgenix, medicul dumneavoastră vă va repeta acest test la interval de trei luni, din luna 4 până la 1 an, pentru a continua verificarea nivelului de factor IX. În al doilea an după ce vi se administrează Hemgenix, medicul dumneavoastră vă va verifica nivelul de factor IX semestrial. Ulterior, medicul dumneavoastră va verifica anual nivelul de factor IX, timp de cel puțin timp de 5 ani după ce vi s-a administrat Hemgenix.
- Dacă vă confrunțați cu o creștere a enzimelor hepatice sau va trebui să luați un alt medicament (de exemplu, corticosteroizi), veți efectua teste de sânge mai frecvent, pentru a verifica nivelurile de factor IX, până când enzimele hepatice revin la normal sau până când nu mai luați medicamente suplimentare.

Utilizarea altor tratamente pentru hemofilie

După utilizarea Hemgenix, discutați cu medicul dumneavoastră dacă sau când ar trebui să întrerupeți celelalte tratamente pentru hemofilie și stabiliți un plan de tratament cu ce trebuie să faceți în caz de intervenție chirurgicală, traumă, sângerare sau orice procedură care ar putea crește riscul de sângerare. Este foarte important să vă continuați monitorizarea și vizitele la medic, pentru a determina dacă trebuie să urmați alte tratamente pentru abordarea terapeutică a hemofiliei.

Coagularea anormală a sângelui (evenimente tromboembolice)

Dupa tratamentul cu Hemgenix, nivelul proteinelor factor IX poate crește. La unii pacienți, nivelul proteinelor factor IX poate fi peste limitele normale, pentru o perioadă de timp.

- Nivelurile neobișnuit de crescute ale factorului IX pot determina coagularea anormală a sângelui, ducând la riscul de apariție al cheagurilor în sânge, cum ar fi la nivelul plămânului (trombembolism pulmonar) sau într-un vas de sânge al piciorului (tromboză venoasă sau arterială). Acest risc teoretic este scăzut din cauza deficienței înăscute în cascada de coagulare, în comparație cu subiecții sănătoși.
- Este posibil să fiți expus riscului de coagulare anormală a sângelui, dacă aveți probleme preexistente cu inima și vasele de sânge (de exemplu, antecedente de boli de inimă (boli cardiovasculare), artere groase și rigide (arterioscleroză), hipertensiune arterială (tensiune arterială mare) sau dacă sunteți diabetic sau aveți vârsta peste 50 de ani).
- Medicul dumneavoastră vă va monitoriza în mod regulat sângele pentru a depista orice anomalii potențiale ale nivelurilor de factor IX, în special dacă continuați să utilizați profilaxia de rutină pentru factorul IX (terapia de substituție cu factor IX) după administrarea Hemgenix (vezi, de asemenea, secțiunea 3 "Cum se utilizează Hemgenix").
- Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați semne de coagulare anormale, cum ar fi dureri bruște în piept, dificultăți la respirație, debut brusc al slăbiciunii musculare, pierdere a sensibilității și/sau a echilibrului, scădere a vigilenței, dificultăți la vorbire sau umflare a unuia sau a ambelor picioare.

Evitarea donărilor de sânge și a donărilor pentru transplanturi

Substanța activă din Hemgenix poate fi excretată temporar prin sânge, material seminal, lapte matern sau deșeuri corporale, un proces numit excreție (a se vedea, de asemenea, secțiunea 2 "Sarcina, alăptarea și fertilitatea").

Pentru a vă asigura că persoanele fără hemofilie B nu sunt expuse la ADN-ul Hemgenix prin procesul de excreție în corpul dumneavoastră și / sau material seminal, nu veți putea dona sânge , material seminal sau organe, țesuturi și celule pentru transplant după ce ați fost tratat cu Hemgenix.

Pacienți imunocompromiși sau pacienți cu HIV sau alte infecții

Dacă aveți probleme cu sistemul imunitar (sunteți imunocompromis), sunteți supus sau veți fi supus unui tratament care vă suprimă sistemul imunitar sau aveți HIV sau o altă infecție nouă sau recentă, medicul dumneavoastră va decide dacă vi se poate administra Hemgenix.

Anticorpi neutralizanți împotriva proteinelor factorului IX (inhibitori ai factorului IX)

Anticorpii neutralizanți împotriva proteinelor factorului IX pot opri Hemgenix să funcționeze corect. Medicul dumneavoastră vă poate verifica sângele pentru acești anticorpi, dacă sângerările nu vor fi controlate sau reapar după ce vi s-a administrat Hemgenix (vezi și secțiunea 3 "Cum se utilizează Hemgenix").

Administrarea terapiei genice din nou, în viitor

După ce vi s-a administrat Hemgenix, sistemul dumneavoastră imunitar va produce anticorpi împotriva învelișului vectorului AAV. Nu se știe încă dacă sau în ce condiții poate fi repetată terapia cu Hemgenix. De asemenea, nu se știe încă dacă sau în ce condiții poate fi posibilă utilizarea ulterioară a unei alte terapii genice.

Riscul de malignitate potențial asociat cu Hemgenix

- Hemgenix se va insera în celulele hepatice și ar putea, eventual, să intre în ADN-ul celulei hepatice sau în ADN-ul altor celule ale corpului. În consecință, Hemgenix ar putea contribui la un risc de cancer, cum ar fi cancerul hepatic (carcinom hepatocelular). Deși nu există dovezi în acest sens în studiile clinice de până acum, acest lucru rămâne posibil din cauza naturii medicamentului. Prin urmare, ar trebui să discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră.
- Dacă sunteți un pacient cu factori de risc preexistenți pentru carcinom hepatocelular (de exemplu, aveți fibroză hepatică (cicatrizare și îngroșare a țesuturilor ficatului) sau hepatită B, hepatită C, ficat gras (încărcare grasă a ficatului non-alcoolică) sau beți alcool), medicul dumneavoastră vă va monitoriza în mod regulat (de exemplu, anual) sănătatea ficatului, pe termen lung, timp de cel puțin 5 ani după administrarea Hemgenix și vă va efectua următoarele teste:
 - Ecografie hepatică, anual și
 - Test de sânge pentru a verifica creșterea așa-numitei alfa-fetoproteine, anual.
- După tratamentul cu Hemgenix, este de așteptat să vă înscrieți într-un studiu de urmărire care ajută la studiul siguranței pe termen lung a tratamentului, timp de 15 ani, urmărește cât de bine continuă să funcționeze medicamentul și orice reacții adverse care pot fi legate de tratament. În caz de cancer, medicul dumneavoastră poate preleva o probă din cancerul dumneavoastră (biopsie) pentru a verifica dacă Hemgenix a fost introdus în ADN-ul celulei.

Copii și adolescenți

Hemgenix nu a fost studiat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Hemgenix împreună cu alte medicamente și

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau ați putea lua orice alte medicamente.

Dacă luați medicamente care sunt cunoscute că deteriorează ficatul (medicamente hepatotoxice), medicul dumneavoastră poate decide că poate fi necesară oprirea tratamentului cu acest medicament, pentru a putea utiliza Hemgenix.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Nu există date privind utilizarea Hemgenix la femeile cu hemofilie B.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Hemgenix.

- Tratamentul cu Hemgenix nu este recomandat femeilor care pot rămâne gravide. Nu se știe încă dacă Hemgenix poate fi utilizat în condiții de siguranță la aceste paciente, deoarece efectele asupra sarcinii și a copilului nenăscut nu sunt cunoscute.
- Hemgenix nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Nu se știe dacă acest medicament poate dăuna copilului nenăscut, atunci când vi se administrează în timpul sarcinii.
- Hemgenix nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Nu se știe dacă acest medicament este excretat în laptele uman. Un risc pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus.

Utilizarea contracepției și evitarea sarcinii partenerei pentru o perioadă de timp

După ce un pacient de sex masculin a fost tratat cu Hemgenix, pacientul și orice partener de sex feminin trebuie să evite apariția unei sarcini timp de 12 luni. Trebuie să folosească contracepție eficientă (de exemplu, metode de contracepție de tip barieră, cum ar fi prezervativ sau diafragmă). Acest lucru este necesar pentru a preveni riscul teoretic ca gena factorului IX din tratamentul cu Hemgenix administrat unui tată să fie transmisă unui copil, cu consecințe necunoscute. Din același motiv, pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze material seminal. Discutați cu medicul dumneavoastră ce metode de contracepție sunt potrivite.

Conducerea și utilizarea mașinilor

Hemgenix are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. La scurt timp după perfuzia cu Hemgenix au apărut amețeli temporare, oboseală, durere de cap. Dacă sunteți afectat, trebuie să fiți precauți până când sunteți sigur că Hemgenix nu vă afectează negativ capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Discutați cu medicul dumneavoastră despre acest lucru.

Hemgenix conține sodiu și potasiu

- Medicamentul conține 35,2 mg sodiu (componenta principală din sarea de gătit/sarea de masă) în fiecare flacon. Această cantitate este echivalentă cu 1,8% din aportul alimentar zilnic maxim recomandat de sodiu pentru un adult.
- Acest medicament conține potasiu, mai puțin de 1 mmol (39 mg) pe flacon, adică practic nu conține potasiu.

3. Cum se administrează Hemgenix

Hemgenix vă va fi administrat într-un cadru spitalicesc, sub îndrumarea unui medic cu experiență și instruit în tratamentul afecțiunii dumneavoastră - Hemofilia B.

Hemgenix vă va fi administrat **o singură dată**, printr-o singură perfuzie lentă (picurare) într-o venă. Perfuzia va dura de obicei 1 până la 2 ore pentru a fi finalizată.

Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă pentru dumneavoastră, pe baza greutateii corporale.

Întreruperea tratamentului cu factor IX exogen

- Poate dura câteva săptămâni înainte ca îmbunătățirea controlului sângerării să devină evidentă după perfuzia cu Hemgenix și poate fi necesar să continuați terapia de substituție cu factor IX exogen în primele săptămâni după perfuzia cu Hemgenix.
- Medicul dumneavoastră vă va monitoriza în mod regulat sângele, pentru nivelurile de activitate a factorului IX, adică săptămânal în timpul primelor 3 luni, cel puțin și la intervale regulate după aceea, și va decide dacă și când ar trebui să utilizați, să reduceți sau să opriți terapia cu factor IX exogen (vezi pct. 2).

Dacă aveți întrebări cu privire la utilizarea Hemgenix adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Următoarele reacții adverse au fost observate în studiile clinice cu Hemgenix.

Foarte frecvente (pot apărea la mai mult de 1 din 10 pacienți)

- Dureri de cap
- Concentrații crescute de enzime hepatice în sânge (valoare crescută a alanin aminotransferazei)
- Concentrații crescute de enzime hepatice în sânge (valoare crescută a aspartat aminotransferazei)
- Boală asemănătoare gripei
- Niveluri crescute de proteină C reactivă, un marker al inflamației
- Reacție legată de perfuzie (reacții alergice (hipersensibilitate), reacție la locul perfuziei, amețeli, mâncărime la nivelul ochilor, înroșire a pielii (înroșire a pielii la nivelul feței și gâtului), dureri în partea superioară a abdomenului, erupții pe piele însoțită de mâncărime (urticarie), disconfort la nivelul pieptului și febră)

Frecvente (pot apărea la mai puțin de 1 din 10 pacienți)

- Amețeală
- Greață
- Oboseală (fatigabilitate)
- Stare generală de rău (maleză)
- Creștere a concentrației de bilirubină în sânge, o substanță galbenă care rezultă din distrugerea celulelor roșii din sânge
- Creșterea concentrației de creatină fosfokinază în sânge, o enzimă (proteină) care se regăsește în principal în inimă, creier și mușchii scheletici

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Hemgenix

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare care este menționată pe eticheta flaconului și pe cutia de carton după EXP.

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A nu se congela.

Păstrați flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

A se dilua înainte de utilizare.

Odată diluat cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, Hemgenix poate fi păstrat la 15 °C - 25 °C, în punga de perfuzie, protejat de lumină, timp de până la 24 de ore după prepararea dozei.

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule, aspect tulbure sau modificări de culoare.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Hemgenix

- Substanța activă este etranacogene dezaparvovec. Fiecare ml de etranacogene dezaparvovec conține 1×10^{13} copii ale genomului (gc)/ml.
- Celelalte componente (excipienți) sunt: sucroză, polisorbit 20, clorură de potasiu, dihidrogenofosfat de potasiu, clorură de sodiu, hidrogenofosfat de sodiu, acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului), apă pentru preparate injectabile (vezi, de asemenea, secțiunea 2 "Hemgenix conține sodiu și potasiu.").

Acest medicament conține organisme modificate genetic.

Cum arată Hemgenix și conținutul ambalajului

Hemgenix este un concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Hemgenix este o soluție limpede, incoloră.

Hemgenix este furnizat într-un flacon care conține 10 ml de etranacogene dezaparvovec.

Numărul total de flacoane într-un ambalaj, corespunde dozei necesare pentru fiecare pacient în parte, în funcție de greutatea corporală și este precizat pe ambalaj.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentantul local al Deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgia/Belgia/Belgien

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

Luxemburg/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

España

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

Franța

CSL Behring SA
Tél: +33 1 53 58 54 00

Hrvatska

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

Irlanda

CSL Behring GmbH
Tel.: +49 69 305 17254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring επε
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CSL Behring GmbH
Tel.: +49 69 30584437

Lietuva

CSL Behring GmbH
Tel.: +49 69 30584437

Polska

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

Portugalia

CSL Behring Lda
Tel.: +351 21 782 62 30

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finlanda

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

Sverige

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

Regatul Unit (Irlanda de Nord)

CSL Behring GmbH
Tel.: +49 69 305 17254

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit o „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că există mai multe dovezi despre acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informații noi despre acest medicament cel puțin în fiecare an și acest prospect va fi actualizat după caz.

Alte surse de informare

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente:

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

Această prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Important: Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) înainte de utilizare.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține organisme modificate genetic (OMG).

Echipamentul individual de protecție, incluzând mănuși, ochelari de protecție, îmbrăcăminte de protecție și măști, trebuie purtat în timpul pregătirii și administrării etranacogene dezaparovec.

Prepararea etranacogene dezaparovec înainte de administrare

1. Utilizați tehnici aseptice în timpul preparării și administrării etranacogene dezaparovec.
2. Utilizați flaconul (flacoanele) cu etranacogene dezaparovec o singură dată [flacon (flacoane) pentru o singură utilizare].
3. Verificați doza necesară de etranacogene dezaparovec stabilită pe baza greutateii corporale a pacientului. Numărul total de flacoane din fiecare ambalaj finit corespunde dozei necesare pentru fiecare pacient în parte, stabilite în funcție de greutatea corporală.
4. Etranacogene dezaparovec trebuie diluat cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă înainte de administrare.
 - Extrageți volumul dozei calculate de Hemgenix (exprimat în ml) dintr-o pungă (pungi) de perfuzie de 500 ml cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă. Volumul care urmează să fie extras va varia în funcție de greutatea corporală a pacientului.
 - o Pentru pacienții cu greutate corporală <120 kg, se extrage volumul de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă corespunzător dozei totale de Hemgenix (în ml) dintr-o pungă de perfuzie de 500 ml.
 - o Pentru pacienții cu greutate corporală ≥120 kg, se extrage volumul de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă corespunzător dozei totale de Hemgenix (în ml) din două pungi de perfuzie a câte 500 ml, prin extragerea unei jumătăți din volumul necesar din fiecare dintre cele două pungi de perfuzie a câte 500 ml.
 - Ulterior, se adaugă doza necesară de etranacogene dezaparovec în punga (pungile) de perfuzie, pentru a obține volumul total de 500 ml în fiecare pungă de perfuzie.
5. Se adaugă doza de Hemgenix direct în clorura de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă. În timpul diluării, nu adăugați doza Hemgenix în aerul din punga de perfuzie.
6. Răsturnați ușor punga (pungile) de perfuzie, de cel puțin 3 ori, pentru a amesteca soluția și a asigura distribuția uniformă a medicamentului diluat.
7. Pentru a evita spumarea:
 - Nu agitați flaconul (flacoanele) etranacogene dezaparovec și punga (pungile) de perfuzie preparată (preparate).
 - Nu utilizați ace de filtrare în timpul preparării etranacogene dezaparovec.
8. Pentru a reduce riscul de vărsare și/sau formare de aerosoli, punga (pungile) perfuzabil(e) trebuie să fie furnizat(e) cu o conexiune la un tub de perfuzie preumplut cu clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.
9. Tubulatura perfuzabilă preumplută cu clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă trebuie conectată la principala linie de perfuzie intravenoasă, de asemenea, amorsată cu clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă înainte de utilizare.
10. Se utilizează numai clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, deoarece stabilitatea etranacogene dezaparovec nu a fost determinată cu alte soluții și solvenți.
11. Nu perfuzați soluția diluată dezaparovec etranacogene prin aceeași linie intravenoasă cu orice alte medicamente.
12. Nu utilizați o linie centrală sau un port central.

Administrare

13. Etranacogene dezaparovec diluat trebuie inspectat vizual înainte de administrare. Dezaparovec etranacogene diluat trebuie să fie o soluție limpede, incoloră. Dacă în punca de perfuzie sunt observabile particule, aspect tulbure sau modificări de culoare, nu utilizați etranacogene dezaparovec.
14. După diluare utilizați medicamentul cât mai curând posibil. Nu trebuie să depășiți timpul de păstrare a medicamentului diluat precizat la punctul 6.3.
15. Utilizați un filtru integrat (în linie) de 0,2 μm realizat din polieteriulfonă (PES).
16. Soluția diluată dezaparovec etranacogene trebuie administrată într-o venă periferică, printr-o linie separată de perfuzie intravenoasă, printr-un cateter venos periferic.
17. Soluția dezaparovec etranacogene trebuie perfuzată strict cu viteza (vitezele) de perfuzare prevăzute la punctul 4.2. Administrarea trebuie să fie finalizată în decurs de ≤24 de ore de la prepararea dozei (vezi pct. 4.2).
18. După ce întregul conținut al pungii (pungilor) de perfuzie este administrat, linia de perfuzie trebuie spălată cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, cu aceeași viteză de perfuzare pentru a asigura administrarea întregii doze de dezaparovec etranacogene.

Măsuri care trebuie luate în caz de expunere accidentală

În cazul expunerii accidentale, trebuie respectate recomandările locale privind deșeurile farmaceutice.

- În cazul expunerii accidentale a ochilor, spălați imediat ochii cu apă, timp de cel puțin 15 minute. Nu utilizați soluții care conțin alcool.
- În cazul expunerii accidentale a acului, favorizați sângerare la nivelul plăgii și spălați bine zona de injectare cu apă și săpun.
- În cazul expunerii accidentale a pielii, zona afectată trebuie curățată temeinic cu apă și săpun, timp de cel puțin 15 minute. Nu utilizați soluții care conțin alcool.
- În caz de inhalare accidentală, mutați persoana în aer proaspăt.
- În cazul expunerii orale accidentale, clătiți abundent gura cu apă.
- În fiecare caz, solicitați ulterior asistență medicală.

Suprafețele de lucru și materialele care ar putea intra în contact cu etranacogene dezaparovec trebuie să fie decontaminate cu dezinfectant adecvat cu activitate virucidă [de exemplu, un dezinfectant care eliberează clor, cum ar fi hipocloritul, care conține 0,1% clor disponibil (1000 ppm)], după utilizare.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentele neutilizate și materialele de unică folosință care ar fi putut intra în contact cu Hemgenix (deșeuri solide și lichide) trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind deșeurile farmaceutice.

Aparținătorii trebuie sfătuiți cu privire la manipularea corectă a deșeurilor, posibil contaminate cu reziduuri de medicament, generate în cursul utilizării Hemgenix.

Suprafețele de lucru și materialele care ar putea intra în contact cu etranacogene dezaparovec trebuie să fie decontaminate cu dezinfectant adecvat cu activitate virucidă [de exemplu, un dezinfectant care eliberează clor, cum ar fi hipocloritul, care conține 0,1% clor disponibil (1000 ppm)], după utilizare și apoi autoclavizate, dacă este posibil.

ANEXA IV

**CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI CONDIȚIONATE DE
INTRODUCERE PE PIAȚĂ PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU
MEDICAMENTE**

Concluziile prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente cu privire la:

- **Autorizația condiționată de punere pe piață**

Întrucât CHMP a examinat cererea este de părere că raportul risc-beneficiu este favorabil pentru a recomanda acordarea autorizației condiționate de punere pe piață, astfel cum se explică în raportul public european de evaluare.