

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hemgenix 1×10^{13} genomkopior/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Etranakogen-dezaparvovek är ett genterapiläkemedel som uttrycker human koagulationsfaktor IX. Det är en icke-replikerande, rekombinant, adenoassocierad virus serotyp 5 (AAV5)-baserad vektor, innehållande kodon-optimerat cDNA från mänsklig koagulationsfaktor IX, genvariant R338L (FIX-Padua), under kontroll av en leverspecifik promotor (LP1).

Etranakogen-dezaparvovek är framställt i insektsceller med rekombinant DNA-teknologi.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje ml av etranakogen-dezaparvovek innehåller 1×10^{13} genomkopior (gk).

Varje injektionsflaska innehåller en extraherbar volym på 10 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehållande totalt 1×10^{14} genomkopior.

Det totala antalet injektionsflaskor i varje förpackning motsvarar den individuella patientens doseringsbehov baserat på patientens kroppsvikt (se avsnitt 4.2 och 6.5).

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 35,2 mg natrium per injektionsflaska (3,52 mg/ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hemgenix är avsett för behandling av svår och medelsvår hemofili B (medfödd faktor IX-brist) hos vuxna patienter utan anamnes på faktor IX-inhibitorer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av hemofili och/eller blödningssjukdomar. Detta läkemedel ska administreras i en miljö där personal och utrustning finns tillgänglig för omedelbar behandling av infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Hemgenix ska enbart administreras till patienter som uppvisat frånvaro av faktor IX-inhibitorer. Vid positivt testresultat för humana faktor IX-inhibitorer ska testet upprepas inom cirka 2 veckor. Om både initialt och upprepat test är positiva, ska patienten inte behandlas med Hemgenix.

Före administrering av Hemgenix ska dessutom leverstatus och halt av befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar vid baslinjen undersökas (se avsnitt 4.4).

Dosering

Rekommenderad dos av Hemgenix är en engångsdos på 2×10^{13} gk/kg kroppsvikt, vilket motsvarar 2 ml/kg kroppsvikt, administrerat som en intravenös infusion efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning (se avsnitt 4.2 nedan och avsnitt 6.6).

Hemgenix administreras endast vid ett tillfälle.

Utsättning av profylax med exogen human faktor IX

Effekten av behandling med etranakogen-dezaparvovek kan inträda flera veckor efter administrering av dos (se avsnitt 5.1). Hemostatisk support med exogen human faktor IX kan därför krävas under de första veckorna efter infusion av etranakogen-dezaparvovek, för att ge tillräckligt faktor IX-skydd de första dagarna efter behandling. Monitorering av faktor IX-aktiviteten (t.ex. veckovis i tre månader) rekommenderas efter administrering för att följa patientens svar på etranakogen-dezaparvovek.

Vid användning av en *in vitro* enstegs-koaguleringsanalys för aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) för bestämning av faktor IX-aktivitet i patients blodprov, kan resultaten för faktor IX-aktivitet i plasma påverkas av både typ av APTT-reagens och den referensstandard som används i testet. Detta är viktigt att ta i beaktande särskilt vid byte av laboratorium och/eller om reagenset som används i testet byts ut (se avsnitt 4.4). Det rekommenderas därför att samma test och reagens används för att monitorera faktor IX-aktivitet över tid.

Om ökade nivåer av faktor IX-aktivitet i plasma inte uppnås, om aktiviteten minskar eller om blödning inte kan kontrolleras eller återkommer, rekommenderas testning av faktor IX-inhibitorer liksom testning av faktor IX-aktivitet efter administrering av etranakogen-dezaparvovek.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering rekommenderas till äldre patienter. Begränsade data föreligger för patienter som är 65 år eller äldre (se avsnitt 5.1).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas till patienter med någon form av nedsatt njurfunktion.

Säkerhet och effekt av etranakogen-dezaparvovek hos patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning och njursjukdom i slutstadiet har inte studerats (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas till patienter med leversjukdom (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Säkerhet och effekt av etranakogen-dezaparvovek hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning har inte studerats. Etranakogen-dezaparvovek är kontraindicerat till patienter med akut eller okontrollerad kronisk leverinfektion, samt till patienter med känd framskriden leverfibros eller cirros (se avsnitt 4.3). Detta läkemedel rekommenderas inte till patienter med andra signifikanta leversjukdomar (se avsnitt 4.4 och 5.2)

Patienter med hiv

Ingen dosjustering rekommenderas till hiv-positiva patienter. Data för patienter med kontrollerad hivinfektion är begränsade.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av etranakogen-dezaparvovek till barn i åldern 0 till 18 år har inte studerats. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Hemgenix administreras som en engångsdos via intravenös infusion efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionslösning. Etranakogen-dezaparvovek ska inte administreras som en intravenös ”push”- eller bolusdos.

För instruktioner om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

Infusionshastighet

Det spädda läkemedlet ska administreras med en konstant infusionshastighet på 500 ml/timme (8 ml/min).

- I händelse av en infusionsreaktion under administrering, ska infusionshastigheten sänkas eller infusionen avbrytas för att säkerställa patientens tolerabilitet. Om infusionen avbryts kan den återstartas med en lägre hastighet, när infusionsreaktionen har klingat av (se avsnitt 4.4).
- Om infusionshastigheten behöver sänkas, eller infusionen avbrytas och därefter återstartas, ska lösningen av etranakogen-dezaparvovek infunderas inom hållbarhetstiden för spädd etranakogen-dezaparvovek, dvs inom 24 timmar efter färdigställande av dosen (se avsnitt 6.3).

För utförliga anvisningar om beredning, hantering, åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering och kassering av Hemgenix, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Aktiva infektioner, antingen akuta eller okontrollerade kroniska.
- Patienter med känd framskriden leverfibros eller cirros (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att garantera spårbarheten av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer tydligt noteras.

Initiering av behandling med Hemgenix

Patienter med befintliga antikroppar mot AAV5-vektor-kapsiden

Före behandling med Hemgenix, ska patienter utredas med avseende på titer av befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar.

Befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar med en titer över 1:678 kan hämma den transgena expressionen vid önskade terapeutiska nivåer och därmed reducera effekten av Hemgenix-behandling.

Data på patienter med neutraliserande anti-AAV5-antikroppar över 1:678 är begränsade. Hos en patient med en befintlig neutraliserande anti-AAV5-antikropptiter på 1:3212 i klinisk studie observerades ingen faktor IX-expression och insättning av exogen faktor IX-profylax krävdes (se avsnitt 5.1).

I de kliniska studierna med etranakogen-dezaparvovek var genomsnittlig nivå för faktor IX-aktivitet inom samma intervall men numeriskt lägre i patientgruppen med detekterbara befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar upp till en titer på 1:678, jämfört med patienterna i gruppen utan detekterbara neutraliserande anti-AAV5-antikroppar. Dock visade båda patientgrupperna, med

och utan detekterbara befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar, ett förbättrat hemostatiskt skydd jämfört med faktor IX-profylax som standardbehandling efter administrering av etranakogen-dezaparvovek (se avsnitt 5.1).

Leverfunktion vid baslinjen

Före administrering av Hemgenix ska patientens levertransaminaser utvärderas och ultraljud samt elastografi av levern utföras. Detta inkluderar:

- Enzymtest (alanin-aminotransferas (ALAT), aspartat-aminotransferas (ASAT), alkaliska fosfataser (ALP) och totalt bilirubin). För att fastställa patientens ALAT vid baslinjen krävs resultat från ALAT-test utfört inom tre månader före behandling, samt upprepat ALAT-test åtminstone vid ett tillfälle före administrering av Hemgenix.
- Ultraljuds- och elastografiundersökning av lever utförda inom sex månader före administrering av Hemgenix.

Vid fall av radiologiska leverabnormaliteter och/eller fortsatt förhöjda leverenzymmer bör konsultation med hepatolog övervägas för att utvärdera lämpligheten av Hemgenix-administrering (se information om leverfunktion och faktor IX-monitorering nedan).

Infusionsrelaterade reaktioner – under och kort efter Hemgenix-infusion

Infusionsrelaterade reaktioner, omfattande hypersensitivitet och anafylaxi, kan förekomma (se avsnitt 4.8). Patienter ska noggrant övervakas med avseende på infusionsreaktioner under hela infusionsförloppet och under minst 3 timmar efter avslutad infusion.

Den rekommenderade infusionshastigheten som anges i avsnitt 4.2 ska efterföljas för att säkerställa patient-tolerabilitet.

Misstanke om en infusionsreaktion kan kräva att infusionshastigheten sänks eller att infusionen avbryts (se avsnitt 4.2). Baserat på klinisk bedömning kan behandling med kortikosteroider eller antihistamin övervägas för att hantera en infusionsreaktion.

Övervakning efter behandling med Hemgenix

Hepatotoxicitet

Intravenös administrering av AAV-vektor riktad mot levern kan potentiellt leda till levertransaminasförhöjning (transaminit), vilken antas vara orsakad av immunmedierad skada på transducerade hepatocyter och kan försämra den terapeutiska effekten av genterapin.

I kliniska studier med etranakogen-dezaparvovek observerades övergående, asymtomatiska och företrädesvis milda levertransaminasförhöjningar, vanligtvis under de första tre månaderna efter administrering av etranakogen-dezaparvovek. Dessa transaminasförhöjningar återgick till normalnivå antingen spontant eller med kortikosteroid-behandling (se avsnitt 4.8).

För att minska risken för potentiell hepatotoxicitet, ska patientens levertransaminaser övervakas och ultraljud samt elastografi av levern utföras före behandling (se avsnitt 4.2). Efter administrering av Hemgenix ska transaminaser följas noggrant, t.ex. en gång per vecka under minst 3 månader. Vid en ALAT-ökning till över den övre gränsen för normalvärdet eller till en dubblering av patientens nivå vid baslinjen, bör en behandlingskur med kortikosteroider med gradvis utsättning övervägas, kombinerat med mätning av human faktor IX-aktivitet (se avsnitt 4.4. "Övervakning av leverfunktion och faktor IX"). Uppföljande övervakning av transaminaser hos alla patienter som utvecklade leverenzymförhöjning rekommenderas på regelbunden basis till dess att leverenzymerna återgått till baslinjenivå.

Säkerheten för etranakogen-dezaparvovek hos patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning, inklusive cirros, allvarlig leverfibros (t.ex. vid tecken på eller enligt METAVIR [Meta-analys av histologiska data vid viral hepatit] stadium 3-sjukdom eller ett resultat från leverelastografi (FibroScan) på ≥ 9 kPa) eller okontrollerad hepatit B och C, har inte studerats (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Faktor IX-analyser

Resultaten från faktor IX-aktivitetstest blir lägre vid mätning med kromogen substratanalys (CSA) jämfört med enstegs-koaguleringsanalys (OSA).

I kliniska studier gav mätning av faktor IX-aktivitet efter administrering av dos lägre värden med kromogen substratanalys, med en genomsnittlig ratio CSA till OSA som varierade från 0,408 till 0,547 (se avsnitt 5.1).

Övervakning av leverfunktion och faktor IX

Under de första tre månaderna efter administrering av Hemgenix är syftet med övervakning av leverfunktion och faktor IX att upptäcka ALAT-förhöjningar, vilka kan åtföljas av minskad faktor IX-aktivitet och indikera behov av att sätta in behandling med kortikosteroider (se avsnitt 4.2 och 4.8). Efter de första 3 månaderna efter behandling är syftet med lever- och faktor IX-monitorering att rutinmässigt bedöma leverstatus respektive blödningsrisk.

En bedömning av leverstatus vid baslinjen (inkluderande leverfunktionstest inom de senaste 3 månaderna och aktuell fibrosbedömning, genom antingen avbildning med t.ex. ultraljudsledd elastografi eller genom laboratorietester, inom de senaste 6 månaderna) ska utföras före administrering av Hemgenix. Minst två ALAT-mätningar bör övervägas före administrering, alternativt kan ett genomsnitt av tidigare ALAT-mätningar (till exempel inom de senaste 4 månaderna) användas för att fastställa patientens ALAT vid baslinjen. Det rekommenderas att leverfunktionen utvärderas multidisciplinärt med en hepatolog involverad, för att på bästa sätt kunna anpassa övervakningen till den enskilda patientens tillstånd.

Det rekommenderas att (när så är möjligt) använda samma laboratorium för levertestning vid baslinjen som vid övervakning över tid, särskilt under den tidsperiod då beslut om kortikosteroidbehandling ska fattas, för att minimera effekten av variabilitet mellan laboratorier.

Efter administreringen ska patientens ALAT och faktor IX-aktivitet övervakas enligt tabell 1. Som stöd vid tolkningen av ALAT-resultat, ska övervakningen av ALAT kompletteras med ASAT och kreatinkinas (CK) för att utesluta alternativa orsaker till förhöjda ALAT-värden (inkluderande potentiellt hepatotoxiska läkemedel eller substanser, alkoholkonsumtion eller ansträngande träning). Baserat på patientens ALAT-förhöjningar kan behandling med kortikosteroider vara indicerat (se ”Behandling med kortikosteroider”). Veckovis övervakning rekommenderas, och när kliniskt indicerat, även i samband med gradvis utsättning av kortikosteroider.

Behandlande läkare ska säkerställa att patienten är tillgänglig för regelbunden övervakning av leverrelaterade laboratorieparametrar och faktor IX-aktivitet efter administrering.

Tabell 1: Övervakning av leverfunktion och faktor IX-aktivitet.

	Mätningar	Tidsram	Övervakningsfrekvens^a
Före administrering	Leverfunktions-test	Inom 3 månader före infusion	Baslinjemätning
	Aktuell fibros-bedömning	Inom 6 månader före infusion	
Efter administrering	ALAT ^b och faktor IX-aktivitet	Första 3 månaderna	Veckovis

		Månad 4 till 12 (År 1)	Var tredje månad
		År 2	<ul style="list-style-type: none"> • Var sjätte månad för patienter med faktor IX-aktivitetsnivåer > 5 IE/dl (se "Faktor IX-analyser") • Överväg mer frekvent monitorering av patienter med faktor IX-aktivitetsnivåer ≤ 5 IE/dl, beakta faktor IX-nivåstabilitet och tecken på blödningar.
		Efter år 2	<ul style="list-style-type: none"> • Var tolfte månad för patienter med faktor IX-aktivitetsnivåer > 5 IE/dl (se "Faktor IX-analyser") • Överväg mer frekvent monitorering av patienter med faktor IX-aktivitetsnivåer ≤ 5 IE/dl, beakta faktor IX-nivåstabilitet och tecken på blödningar.

^a Veckovis övervakning rekommenderas, eller när det är kliniskt indicerat, under gradvis utsättning av kortikosteroid. Justering av övervakningsfrekvensen kan också vara indicerat beroende på den enskilda situationen.

^b Övervakningen av ALAT ska kompletteras med övervakning av ASAT och CK för att utesluta alternativa orsaker till förhöjda ALAT-värden (inkluderande potentiellt hepatotoxiska läkemedel eller substanser, alkoholkonsumtion eller ansträngande träning).

Om en patient återgår till profylaktisk användning av faktor IX-koncentrat/hemostatiska medel för hemostatisk kontroll, ska övervakning och hantering enligt anvisningarna för dessa preparat övervägas. En årlig hälsokontroll ska innefatta leverfunktionstester.

Behandling med kortikosteroider

Ett immunsvar riktat mot AAV5-kapsidproteinet kommer att uppträda efter administrering av etranakogen-dezaparvovek. Detta kan i vissa fall leda till förhöjda levertransaminaser (transaminiter) (se ovan och avsnitt 4.8). Vid förhöjda ALAT-nivåer till över den övre gränsen för normalvärdet eller en dubbling av patientens baslinjenivå inom de första 3 månaderna efter administrering av etranakogen-dezaparvovek, ska kortikosteroidbehandling övervägas för att dämpa immunsvaret, t.ex. med oralt prednisolon eller prednison 60 mg/dag som startdos (se tabell 2).

Det rekommenderas vidare att utreda möjliga alternativa orsaker till förhöjda ALAT-värden, inklusive potentiellt hepatotoxiska läkemedel eller substanser, alkoholkonsumtion eller hård träning.

Överväg upprepad ALAT-provtagning inom 24 till 48 timmar och, om kliniskt indicerat, ytterligare tester för att utesluta alternativa orsaker.

Tabell 2. Rekommenderad prednisolonbehandling till följd av ALAT-förhöjning:

Tidsram	Oral prednisolondos (mg/dag)*
Vecka 1	60
Vecka 2	40

Vecka 3	30
Vecka 4	30
Underhållsdos tills ALAT-nivån återgått till nivå vid baslinjen.	20
Utsättningsdos när baslinjenivån har nåtts.	Minska daglig dos med 5 mg/vecka

*Läkemedel ekvivalenta med prednisolon kan användas. En kombinerad immunsupprimerande regim eller användning av andra immunsuppressiva terapier kan också övervägas om prednisolonbehandling inte fungerar eller är kontraindicerat (se avsnitt 4.5). Det rekommenderas även att leverfunktionen utvärderas multidisciplinärt med en hepatolog involverad, för att på bästa sätt kunna anpassa övervakningen till den enskilda patientens tillstånd.

Risk för tromboemboliska händelser

Patienter med hemofili B löper en mindre risk för tromboemboliska händelser (t.ex. pulmonell tromboembolism eller djup ventrombos) än den allmänna befolkningen, beroende på den medfödda bristen i koagulationskaskaden. Lindring av symtomen på hemofili B genom återställande av faktor IX-aktiviteten, kan utsätta patienterna för potentiell risk för tromboembolism, såsom observerats i den allmänna, icke-hemofila befolkningen.

Hos patienter med hemofili B med existerande riskfaktorer för tromboemboliska händelser såsom anamnes på kardiovaskulär eller kardiometabolisk sjukdom, arterioskleros, hypertoni, diabetes och hög ålder, kan den potentiella risken för trombogenicitet vara högre.

I kliniska studier med etranakogen-dezaparvovek rapporterades inga behandlingsrelaterade tromboemboliska händelser (se avsnitt 5.1). Inte heller några suprafysiologiska faktor IX-aktivitetsnivåer observerades.

Preventivmedel vid utsöndring av transgent DNA i sperma

Manliga patienter ska informeras om behovet av preventivmedel för dem själva eller för deras fertila kvinnliga partner (se avsnitt 4.6).

Donation av blod, organ, vävnad och celler

Patienter som behandlas med Hemgenix får inte donera blod, organ, vävnad och celler för transplantation. Denna information anges i patientkortet som ska överlämnas till patienten efter behandling.

Patienter med nedsatt immunförsvar

Inga patienter med nedsatt immunförsvar, inkluderande patienter som fått immunsuppressiv behandling inom 30 dagar före infusion av etranakogen-dezaparvovek, ingick i de kliniska studierna som genomförts med etranakogen-dezaparvovek. Säkerhet och effekt för detta läkemedel hos dessa patienter har inte fastställts. Användning till patienter med nedsatt immunförsvar baseras på hälso- och sjukvårdspersonalens bedömning, med hänsyn till patientens allmänna hälsotillstånd och möjlig användning av kortikosteroider efter behandlingen med etranakogen-dezaparvovek.

Hiv-positiva patienter

Begränsade kliniska data finns tillgängliga från patienter med kontrollerad hiv-infektion som behandlats med etranakogen-dezaparvovek (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Säkerhet och effekt hos patienter med hiv-infektion som inte kontrolleras med antiviral terapi, återspeglat i CD4+-tal $\leq 200/\mu\text{l}$, har inte fastställts i kliniska studier med etranakogen-dezaparvovek (se avsnitt 4.3).

Patienter med aktiva eller okontrollerade kroniska infektioner

Det finns ingen klinisk erfarenhet av administrering av etranakogen-dezaparvovek till patienter med akuta infektioner (såsom akuta luftvägsinfektioner eller akut hepatit) eller okontrollerade kroniska infektioner (som kronisk aktiv hepatit B). Sådana akuta eller okontrollerade infektioner skulle kunna påverka Hemgenix-svaret och minska dess effekt och/eller orsaka biverkningar. Hemgenix är därför kontraindicerat till patienter med denna typ av infektioner (se avsnitt 4.3).

Vid tecken eller symtom på akuta eller okontrollerade kroniska aktiva infektioner, ska behandling med Hemgenix skjutas upp tills infektionen har läkt ut eller är under kontroll.

Patienter med faktor IX-inhibitorer, övervakning av faktor IX-inhibitorutveckling

Det finns ingen klinisk erfarenhet av administrering av etranakogen-dezaparvovek till patienter som har eller har haft inhibitorer mot faktor IX. Det är inte känt om, eller i vilken utsträckning, sådana befintliga faktor IX-inhibitorer kan påverka säkerhet och effekt för Hemgenix. Hemgenix är inte indicerat till patienter med en anamnes på faktor IX-inhibitorer (se avsnitt 4.1).

I kliniska studier med etranakogen-dezaparvovek hade patienterna inga detekterbara faktor IX-inhibitorer vid baslinjen, och bildning av inhibitorer mot etranakogen-dezaparvovek observerades inte efter behandling (se avsnitt 5.1).

Patienter ska övervakas med lämpliga kliniska observationer och laborietester för utveckling av inhibitorer mot faktor IX efter administrering av Hemgenix.

Användning av faktor IX-koncentrat eller hemostatiska läkemedel efter behandling med etranakogen-dezaparvovek

Efter administrering av etranakogen-dezaparvovek:

- Faktor IX-koncentrat/hemostatiska läkemedel kan användas vid invasiva ingrepp, kirurgi, trauma eller blödning i enlighet med gällande riktlinjer för behandling av hemofili och baserat på patientens aktuella faktor IX-aktivitetsnivåer.
- Om patientens faktor IX-aktivitetsnivåer ligger konstant under 5 IE/dl och patienten har upplevt återkommande spontana blödningsepisoder, ska läkaren överväga att använda faktor IX-koncentrat för att minimera sådana episoder, enligt gällande riktlinjer för behandling av hemofili. Målleder (target joints) ska behandlas enligt relevanta behandlingsriktlinjer.

Upprepad behandling och inverkan på andra AAV-medierade terapier

Det är ännu inte känt om, eller under vilka omständigheter, behandling med Hemgenix kan upprepas eller i vilken utsträckning endogena korsreagerande antikroppar kan interagera med de AAV-vektorkapsider som används i andra genterapier, vilket potentiellt kan påverka deras effekt (se avsnitt 4.4 ovan).

Risk för malignitet till följd av vektorintegration

Integrationsanalys har utförts på leverprov från en patient behandlad med Hemgenix i kliniska studier. Prover insamlades ett år efter dosering. Vektorintegration in i humant DNA-genom observerades i alla prover.

Den kliniska relevansen av individuella integrationshändelser är för närvarande inte känd, men det är vedertaget att individuella integrationshändelser i det humana genomet potentiellt kan bidra till risken för att utveckla malignitet.

Inga maligniteter har identifierats i kliniska studier i samband med behandling med etranakogen-dezaparvovek (se avsnitt 5.1 och 5.3). I händelse av malignitet ska behandlande hälso- och sjukvårdspersonal kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning för instruktioner angående insamling av patientprover för potentiell vektorintegrationsundersökning och integrationsanalys.

Det rekommenderas att patienter med underliggande riskfaktorer för hepatocellulärt karcinom (såsom leverfibros, hepatit C eller B, icke-alkoholrelaterad fettlever) genomgår regelbunden ultraljudsundersökning av lever och regelbundet övervakas för förhöjt alfa-fetoprotein (AFP), exempelvis årligen i minst 5 år efter administrering av Hemgenix (se avsnitt 4.3).

Långtidsuppföljning

Patienter förväntas delta i en långtids-studie som följer hemofilipatienter i 15 år för att bekräfta säkerhet och effekt av genterapi med Hemgenix.

Natrium- och kaliuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 35,2 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,8 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller kalium, mindre än 1 mmol (39 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”kaliumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Innan etranakogen-dezaparvovek administreras ska genomgång av patientens befintliga läkemedel göras, i syfte att fastställa behov av eventuella ändringar för att förhindra förväntade interaktioner som beskrivs i detta avsnitt.

Patientens pågående läkemedelsbehandlingar ska övervakas efter administrering av etranakogen-dezaparvovek, särskilt under det första året, och behovet av att ändra de pågående behandlingarna ska utvärderas baserat på patientens leverstatus och risk. När ett nytt läkemedel sätts in rekommenderas noggrann övervakning av både ALAT-nivåer och faktor IX-aktivitetsnivåer (till exempel varje eller varannan vecka under den första månaden) för att bedöma potentiella effekter på båda nivåerna.

Inga *in vivo*-interaktionsstudier har utförts.

Hepatotoxiska läkemedel eller substanser

Erfarenheten av användning av detta läkemedel till patienter som får hepatotoxiska läkemedel eller som använder hepatotoxiska substanser är begränsad. Säkerhet och effekt för etranakogen-dezaparvovek under dessa omständigheter har inte fastställts (se avsnitt 4.4).

Före administrering av etranakogen-dezaparvovek till patienter som får potentiellt hepatotoxiska läkemedel eller som använder andra hepatotoxiska medel (inklusive alkohol, potentiellt hepatotoxiska örtpreparat och kosttillskott), samt när det ska fastställas om sådana medel kan administreras efter behandling med etranakogen-dezaparvovek, ska läkaren beakta att dessa kan minska effekten av etranakogen-dezaparvovek och öka risken för allvarligare leverreaktioner, särskilt under det första året efter administrering av etranakogen-dezaparvovek (se avsnitt 4.4).

Interaktioner med medel som kan minska eller öka plasmakoncentrationer av kortikosteroider

Medel som kan minska eller öka plasmakoncentrationen av kortikosteroider (till exempel medel som inducerar eller hämmar cytokrom P450 3A4) kan minska effekten av kortikosteroidregimen eller öka biverkningarna av denna (se avsnitt 4.4).

Vaccinationer

Före infusion av etranakogen-dezaparvovek ska det säkerställas att patientens vaccinationer är aktuella. Patientens vaccinationsschema kan behöva justeras med hänsyn till samtidig immunmodulerande behandling (se avsnitt 4.4). Levande vacciner ska inte administreras till patienter som genomgår immunmodulerande behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Inga specifika djurstudier avseende fertilitet/embryofetal utveckling har genomförts för att klargöra huruvida användning hos fertila/gravida kvinnor kan vara skadligt för det nyfödda barnet (teoretisk risk för viral vektorintegration i fosterceller genom vertikal överföring).

Det finns inga tillgängliga data för att avgöra hur länge preventivmedelsåtgärder ska användas av fertila kvinnor. Därför rekommenderas inte Hemgenix till fertila kvinnor.

Preventivmetod efter administrering till män

I kliniska studier detekterades transgent DNA temporärt i sperma efter administrering av etranakogen-dezaparvovek (se avsnitt 5.2).

Under 12 månader efter administrering av etranakogen-dezaparvovek ska behandlade patienter i fertil ålder och deras fertila kvinnliga partners förhindra eller skjuta upp graviditet med en preventivmetod med barriärfunktion.

Män som behandlas med Hemgenix får inte donera sperma, för att minimera risken för paternell transmission via könsceller (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Erfarenhet av användning av detta läkemedel under graviditet saknas. Reproduktionsstudier på djur har inte utförts med Hemgenix. Det är inte känt om detta läkemedel kan orsaka fosterskador om det administreras till en gravid kvinna, eller om det kan påverka reproduktionsförmågan. Hemgenix ska inte användas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om etranakogen-dezaparvovek utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Hemgenix ska inte användas under amning.

Fertilitet

Effekter på manlig fertilitet har utvärderats i djurstudier på möss. Ingen negativ inverkan på fertiliteten observerades (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Infusion av etranakogen-dezaparvovek kan ha en mindre inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Med anledning av potentiella biverkningar som tillfällig yrsel, trötthet och huvudvärk, som har uppträtt kort efter administrering av etranakogen-dezaparvovek, ska patienter uppmanas att vara försiktiga vid framförande av fordon och användning av maskiner tills de är säkra på att läkemedlet inte har en sådan inverkan på dem (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna i kliniska studier med etranakogen-dezaparvovek var huvudvärk (mycket vanliga; 31,6 % av patienterna), förhöjda ALAT-värden (mycket vanliga; 22,8 % av patienterna), förhöjda ASAT-värden (mycket vanliga; 17,5 % av patienterna) och influensaliknande sjukdom (mycket vanliga; 14 % av patienterna).

Tabell över biverkningar

Tabell 3 visar en översikt över biverkningar från kliniska prövningar med etranakogen-dezaparvovek till 57 patienter. Biverkningarna listas enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem och frekvens. Frekvenserna kategoriseras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvenskategori listas biverkningarna efter minskad frekvens.

Tabell 3. Biverkningar rapporterade i kliniska prövningar med etranakogen-dezaparvovek

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvens per patient
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Yrsel	Vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	Vanliga
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Influensaliknande sjukdom	Mycket vanliga
	Trötthet, sjukdomskänsla	Vanliga
Utredningar	Förhöjt ALAT-värde, förhöjt ASAT-värde, förhöjt CRP	Mycket vanliga
	Förhöjt CK, förhöjt bilirubin.	Vanliga
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterad reaktion (överkänslighet, reaktion på infusionsstället, yrsel, ögonklåda, rodnad, smärta i övre delen av buken, urtikaria, obehagskänsla i bröstet, pyrexia)	Mycket vanliga*

*Frekvensen härrör från poolade infusionsrelaterade reaktioner från liknande medicinska koncept. Individuella infusionsreaktioner inträffade hos 1 till 2 individer med frekvensen "Vanliga" (incidens 1,8 till 3,5 %).

Avvikande laboratorievärden för leverfunktion

Tabell 4 beskriver avvikande laboratorievärden för leverfunktion efter administrering av Hemgenix. ALAT-förhöjningar beskrivs ytterligare eftersom dessa kan åtföljas av minskad faktor IX-aktivitet och kan indikera ett behov av insättning av kortikosteroidbehandling (se avsnitt 4.4).

Tabell 4. Avvikande laboratorievärden för leverfunktion hos patienter som fått 2×10^{13} gk/kg kroppsvikt etranakogen-dezaparvovek i kliniska studier.

Förhöjda laboratorieparametrar ^a	Antal patienter (%) N = 57
ALAT-förhöjning > ULN^b	23 (40,4%)
> ULN – 3,0 x ULN ^c	17 (29,8%)
> 3,0 – 5,0 x ULN ^d	1 (1,8%)
> 5,0 – 20,0 x ULN ^e	1 (1,8%)
ASAT-förhöjning > ULN^b	24 (42,1%)
> ULN – 3,0 x ULN ^c	19 (33,3%)
> 3,0 – 5,0 x ULN ^d	4 (7,0%)
Förhöjt bilirubin > ULN^b	14 (24,6%)
> ULN – 1,5 x ULN ^c	12 (21,1%)

Förkortningar: ULN = Upper Limit of Normal (övre gränsen för normalt); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

^aHögsta CTCAE-grad efter dosering anges

^bInte alla patienter med avvikande laboratorievärden >ULN nådde CTCAE grad 1 på grund av förhöjda baslinjenivåer.

^cCTCAE grad 1

^dCTCAE grad 2

°CTCAE grad 3

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

I kliniska studier med etranakogen-dezaparvovek observerades infusionsrelaterade reaktioner av mild till måttlig svårighetsgrad hos 7/57 patienter (12,3 %). Infusionen avbröts tillfälligt för 3 patienter och återstartades med lägre infusionshastighet efter behandling med antihistaminer och/eller kortikosteroider. Hos 1 patient avbröts infusionen helt och återstartades inte (se avsnitt 5.1).

Immunmedierad transaminet

I kliniska studier inträffade behandlingsrelaterade biverkningar i form av ALAT-förhöjning hos 13/57 patienter (22,8 %). ALAT-förhöjningen inträffade mellan dag 22 och 787 efter administrering av dos. Nio av de 13 patienterna med ALAT-förhöjning fick kortikosteroider med gradvis utsättning. Kortikosteroidbehandlingen pågick för dessa patienter i medeltal i 81,4 dagar. För nio av de 13 patienterna med ALAT-förhöjning observerades även en ASAT-förhöjning. Alla de behandlingsrelaterade biverkningarna i form av ALAT-förhöjning klassificerades som icke-allvarliga och gick över inom 3 till 127 dagar.

Immunogenicitet

I kliniska studier med etranakogen-dezaparvovek observerades ingen utveckling av faktor IX-inhibitorer.

Ett förväntat kvarvarande humoralt immunsvär mot administrerad AAV5-kapsid observerades hos alla patienter behandlade med etranakogen-dezaparvovek. Anti-AAV5-antikropps nivåerna steg till över den övre gränsen för kvantifiering på 1:8748 vecka 3 efter administrering av dos och var fortsatt förhöjda vid mätning 24 månader efter dosadministrering.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga data finns tillgängliga från kliniska studier avseende överdosering av etranakogen-dezaparvovek.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: <ännu ej tilldelad>, ATC-kod: <ännu ej tilldelad>

Verkningsmekanism

Etranakogen-dezaparvovek är ett genterapi-läkemedel utformat för att introducera en kopia av den DNA-sekvens som kodar för human faktor IX in i hepatocyter, för att på så sätt behandla grundorsaken till hemofili B-sjukdom.

Etranakogen-dezaparvovek består av en kodon-optimerad DNA-sekvens kodande för ”gain of function”-Padua-varianten av human faktor IX (hFIXco-Padua), under kontroll av den leverspecifika LP1-promotorn, innesluten i en icke-replikerande rekombinant adenoassocierad virus serotyp 5 (AAV5)-baserad vektor (se avsnitt 2.1).

Efter intravenös engångsinfusion, når etranakogen-dezaparvovek företrädesvis leverceller där vektor-DNA återfinns nästan uteslutande i episomal form (se avsnitt 5.3 nedan). Efter transduktion styr etranakogen-dezaparvovek långsiktig leverspecifikt uttryck av faktor IX-Padua-protein. Som ett

resultat av detta åtgärdar etranakogen-dezaparvovek helt eller delvis bristen på cirkulerande faktor IX-prokoagulant-aktivitet för patienter med hemofili B.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt för etranakogen-dezaparvovek har utvärderats i två prospektiva, öppna, singeldos, enarmade studier, en fas 2b-studie utförd i USA och en multinationell fas 3-studie utförd i USA, UK och EU. Båda studierna inkluderade vuxna manliga patienter (kroppsvikt: 58 till 169 kg) med svår eller medelsvår hemofili B (≤ 2 % faktor IX-aktivitet; N=3 i fas 2b och N=54 i fas 3) som fick en engångsdos etranakogen-dezaparvovek 2×10^{13} gk/kg kroppsvikt intravenöst och påbörjade därefter en uppföljningsperiod på 5 år.

I den pivotala fas 3-studien rekryterades totalt N=54 manliga patienter i åldern 19 till 75 år vid rekryteringen (n=47 ≥ 18 och < 65 år; n=7 ≥ 65 år) med svår eller medelsvår hemofili B som inledningsvis observerades i en ≥ 6 månaders inledningsfas med rutinmässig standardbehandling för faktor IX-profylax efter vilket patienterna fick en singeldos intravenös etranakogen-dezaparvovek. Uppföljningsbesök efter behandlingen skedde regelbundet, med 53/54 patienter som fullföljde minst 18 månaders uppföljning. En patient, 75 år gammal vid screening, avled av kardiogen chock vid månad 15 efter administrering av dos, vilket bedömdes som inte relaterat till behandlingen. För de återstående 53/54 patienterna fortsatte uppföljningen i totalt 5 år efter dosadministrering. Av dessa fick en patient en partiell dos (10 %) av etranakogen-dezaparvovek på grund av en infusionsreaktion i samband med infusionen. Samtliga patienter fick profylaktisk faktor IX-ersättningsterapi innan doseringen med etranakogen-dezaparvovek. Befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar förekom hos 21/54 (38,9 %) av patienterna vid baslinjen.

Primärt effektmått för fas 3-studien var att fastställa minskningen av den årliga blödningsfrekvensen (ABR) mellan månad 7 och 18 efter administrering av dos, dvs. efter fastställande av en stabil faktor IX-expression vid månad 6 efter dosadministrering, jämfört med observationer under inledningsfasen. För detta ändamål togs alla blödningsepisoder i beaktande, oavsett provarens bedömning. Resultaten visade en effekt av etranakogen-dezaparvovek överlägsen den av kontinuerlig faktor IX-profylax (se tabell 5).

Tabell 5. Blödningshändelser och årlig blödningsfrekvens (ABR)

Antal	≥ 6 -månaders inledningsfas FAS (N=54)	7-18 månader post-dos FAS (N=54)	≥ 6 - månaders inledningsfas (N=53) ^{***}	7-18 månader post-dos (N=53) ^{***}
Antal patienter med blödning	40 (74,1 %)	20 (37,0 %)	40 (75,5 %)	19 (35,8 %)
Antal patienter med 0 blödning	14 (25,9 %)	34 (63,0 %)	13 (24,5 %)	34 (64,2 %)
Antal av någon blödning	136	54	136	49
Antal personår för blödningshändelser	33,12	49,78		
Justerad* ABR** (95% CI) för någon blödning	4,19 (3,22, 5,45)	1,51 (0,81, 2,82)	3,89 (2,93, 5,16)	1,07 (0,63, 1,82)
ABR-reduktion (inledningfas till efter behandling) Tvåsidigt 95% Wald CI Ensidigt p-värde ^{****}	-	64 % (36 %, 80 %) 0,0002		72 % (57 %, 83 %) p<0,0001
Antal patienter med allvarlig blödning	10 (18,5 %)	7 (13 %)	-	-
Antal patienter med mycket allvarlig blödning	3 (5,6 %)	2 (3,7 %)	-	-
Justerad ABR för spontan blödning Ensidigt p-värde	1,52	0,44 p=0,0034	-	-
Justerad ABR för ledblödning	2,35	0,51	-	-

Ensidigt p-värde		p<0,0001		
Justerad ABR för trauma-blödning	2,09	0,62	-	-
Ensidigt p-värde		p<0,0001		

Förkortningar: ABR = årlig blödningsfrekvens; FAS = "Full Analysis Set" inkluderande alla 54 behandlade patienter; CI = konfidensintervall

*Justerad ABR: Justerad ABR-frekvens och jämförelse av ABR mellan inledningsfas och perioden efter behandling estimerades från en statistisk modell (dvs från en upprepade mätningar, negativ binomial regressionsmodell med generaliserade estimerande ekvationer, som kompenserar för de olika tidpunkterna för mätning i den parade designen medelst en offsetparameter. Behandlingsperiod togs med som kategorisk kovariat.

**ABR mättes från månad 7 till månad 18 efter infusion av etranakogen-dezaparvovek för att säkerställa att denna period representerade steady-state för faktor IX-expression från transgenen.

***Populationsdata inkluderar alla patienter som behandlats undantaget en patient med befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar med en titer 1:3212 som inte svarade på behandling dvs uppvisade ingen faktor IX-expression och aktivitet efter dosadministrering.

****Ensidigt p-värde $\leq 0,025$ för efterbehandling/inledningsfas < 1 ansågs vara statistiskt signifikant.

Efter en engångsdos av etranakogen-dezaparvovek observerades en kliniskt relevant ökning av faktor IX-aktivitet mätt med enstegs (APTT-baserat) test (se tabell 6). Faktor IX-aktivitet mättes även med kromogen analys och resultaten var lägre jämfört med resultaten från enstegs (APTT-baserat) test med en genomsnittlig ratio mellan kromogen och enstegs-faktor IX-aktivitet i intervallet 0,408 till 0,547 från månad 6 till månad 24 efter administrering av dos.

Tabell 6. Icke-kontaminerad² faktor IX-aktivitet vid 6, 12, 18 och 24 månader (FAS, enstegs (APTT-baserat) test)

	Baslinje ¹ (N=54) ²	6 månader post-dos (N=51) ²	12 månader post-dos (N=50) ^{2#}	18 månader post-dos (N=50) ²	24 månader post-dos ⁵ (N=50) ²
Medelvärde % (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)
Ändring från baslinje Least Squares (LS) mean (SE) ³ 95% CI Ensidigt p-värde ⁴	n.a.	36,18 (2,432)	38,81 (2,442)	34,31 (2,444)	34,13 (2,325)
		31,41, 40,95 p<0,0001	34,01, 43,60 p<0,0001	29,52, 39,11 p<0,0001	29,57, 38,69 p<0,0001

Förkortningar: APTT = aktiverad partiell tromboplastintid; CI = konfidensintervall; FAS = "Full Analysis Set" inkluderande alla 54 behandlade patienter; LS = least square; max = maximum; min = minimum; n.a. = icke applicerbart; SD = standardavvikelse; SE = standardfel.

¹Baslinje: Faktor IX-aktivitet vid baslinjen baserades på allvarlighetsgraden av patientens hemofili B historiskt såsom dokumenterat i patientens fallrapport (CRF). Om patienten hade dokumenterat svår faktor IX-brist (faktor IX-plasmanivå < 1 %) tillskrevs patienten en faktor IX-aktivitet på 1 %. Om patienten hade en dokumenterat svår moderat faktor IX-brist (faktor IX-plasmanivå ≥ 1 % och ≤ 2 %) tillskrevs en faktor IX-aktivitetsnivå vid baslinjen till 2 %.

²Icke-kontaminerad: blodprover insamlade inom 5 halveringstider från exogen faktor IX-användning exkluderades. Både datum och tidpunkt för exogen faktor IX-användning och blodprovstagning ansågs påverka kontaminering. Patienter med värdet noll för icke-kontaminerade laboratorieresultat efter behandling åsattes för denna analys värdet noll som ändring från baslinjen, och deras värden efter baslinjen åsattes samma värde som vid baslinjen. Faktor IX vid baslinjen baserades på patientens historiska hemofili B-svårighetsgrad enligt patientens fallrapport (CRF). "FAS" inkluderade 1 patient som endast fått 10 % av planerad dos, 1 patient som avled 15 månader efter administrering av dos på grund av annat icke-relaterat sjukdomstillstånd, 1 patient med 1:3212 som titer för befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar som inte svarade på behandling och 1 patient med kontamination av exogen faktor IX. Följaktligen inkluderade populationsdata 54 till 50 patienter med icke-kontaminerad provtagning.

³Least Squares Mean (SE): medelvärde från en upprepade mätningar linjär blandad modell med besök som

kategorisk kovariat.

⁴Ensidigt p-värde $\leq 0,025$ för resultat över baslinjen efter behandling ansågs vara statistiskt signifikant.

⁵För månad 24 baserades data på en ad-hoc-analys och p-värdet justerades inte för multiplicitet.

Uppkomst av expression av faktor IX-protein efter dosadministrering kunde detekteras från första icke-kontaminerade mätning vid vecka 3. Vanligtvis följde den kinetiska profilen för faktor IX-protein under perioden efter behandling en trend motsvarande den för faktor IX-aktivitet, även om den var mer variabel.

Analys av varaktigheten för faktor IX-aktivitet visade stabila faktor IX-nivåer från 6 månader upp till 24 månader.

Varaktighetsanalysen visade en trend för faktor IX-aktivitet efter dosadministrering för etranakogendezaparvovek motsvarande den för föregångaren, rAAV5-hFIX-genterapi som kodade för vild-typen av human faktor IX i en tidigare klinisk studie, vilken visade stabil faktor IX-aktivitet efter dosadministrering från 6 månader upp till 5 år (se avsnitt 5.3).

Generellt lägre numerisk genomsnittlig faktor IX-aktivitet observerades hos patienter med befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar, men ingen klinisk betydelsefull korrelation kunde identifieras mellan patienternas titer av befintliga anti-AAV5-antikroppar och deras faktor IX-aktivitet 18 månader efter administrering av dos (se tabell 7). Hos 1 patient med en titer på 1:3212 för befintliga anti-AAV5-antikroppar vid screening observerades inget etranakogendezaparvovek-svar eller faktor IX-expression och aktivitet.

Tabell 7. Endogen faktor IX-aktivitetsnivå efter dosadministrering till patienter med och utan befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar (FAS, enstegs-(APTT-baserat) test

	Antal patienter	Medelvärde Faktor IX-aktivitet (%) (SD)	Median Faktor IX-aktivitet (%) (min, max)	Ändring från baslinjen		
				Least Squares Mean (SE) [†]	95% CI	Ensidigt p-värde
Med befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar						
Baslinje	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0, 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
Månad 6	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2, 90,4)	30,79 (3,827)	23,26, 38,32	<0,0001
Månad 12	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5, 73,6)	31,59 (3,847)	24,02, 39,16	<0,0001
Månad 18	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3, 57,9)	26,83 (3,854)	19,24, 34,41	<0,0001
Månad 24	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1, 88,3)	28,35 (3,928)	20,62, 36,08	<0,0001
Utän befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar						
Baslinje	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0, 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
Månad 6	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4, 97,1)	39,46 (3,172)	33,23, 45,69	<0,0001
Månad 12	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9, 113,0)	43,07 (3,176)	36,83, 49,31	<0,0001
Månad 18	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5, 122,9)	38,72 (3,172)	32,49, 44,95	<0,0001
Månad 24	33	38,55 (19,19)	35,40 (4,7, 99,2)	37,40 (2,933)	31,64, 43,16	<0,0001

Förkortningar: FAS = "Full Analysis Set" inkluderande alla 54 behandlade patienter; APTT = aktiverad partiell tromboplastintid; CI = konfidensintervall; LS = least square; max = maximum; min = minimum; n.a. = icke applicerbart; SD = standardavvikelse; SE = standardfel.

[†]Least squares mean (SE): från en upprepade mätningar linjär blandad modell med besök som kategorisk kovariat.

Studien visade också att effekten av etranakogen-dezaparvovek 18 månader efter dosadministrering var överlägsen den av rutinmässig exogen faktor IX-profylax i inledningsfasen (se tabell 8). ABR för faktor IX-behandlade blödningsepisoder under perioden från månad 7 till månad 18 efter administrering av dos reducerades med 77 % (se tabell 5).

Tabell 8. Årlig blödningsfrekvens (ABR) för faktor IX-behandlade blödningsepisoder

	≥6-månaders inledningsfas FAS (N=54)	7-18 månader post-dos FAS (N=54)
Antal patienter med faktor IX-behandlade blödningar	37/54 (68,5%)	15/54 (27,8%)
Antal faktor IX-behandlade blödningar	118	30
Justerad ABR (95% CI) för faktor IX-behandlade blödningar	3,65 (2,82, 4,74)	0,84 (0,41, 1,73)
ABR ratio för faktor IX-behandlade blödningar (efter behandling till inledningsfas) tvåsidigt 95% Wald CI ensidigt p-värde	-	0,23 (0,12, 0,46) p<0,0001
Justerat ABR (95% CI) för spontana blödningar behandlade med faktor IX	1,34 (0,87, 2,06)	0,45 (0,15, 1,39)
ABR ratio för spontana blödningar behandlade med faktor IX (efter behandling till inledningsfas) tvåsidigt 95% Wald CI ensidigt p-värde	-	0,34 (0,11, 1,00) p= 0,0254
Justerat ABR (95% CI) för ledblödningar behandlade med faktor IX	2,13 (1,58, 2,88)	0,44 (0,19, 1,00)
ABR ratio för ledblödningar behandlade med faktor IX (efter behandling till inledningsfas) tvåsidigt 95% Wald CI ensidigt p-värde	-	0,20 (0,09, 0,45) p<0,0001

Förkortningar: ABR = årlig blödningsfrekvens; FAS = "Full Analysis Set" inkluderande alla 54 behandlade patienter; CI = konfidensintervall

Den genomsnittliga användningen av faktor IX-ersättningsbehandling minskade signifikant med 248 825,0 IU/år/patient (98,42 %; ensidigt p<0,0001) mellan månad 7 och månad 18, och med 248 392,6 IU/år/patient (96,52 %; ensidigt p<0,0001) mellan månad 7 och månad 24 efter behandling med etranakogen-dezaparvovek jämfört med faktor IX-profylax som rutinmässig standardbehandling under inledningsfasen. Från dag 21 och fortsättningsvis till månad 7 till 24, förblev 52 av 54 (96,3 %) behandlade patienter utan kontinuerlig rutinmässig faktor IX-profylax.

Liknande resultat observerades vid 24 månader efter dosadministrering i fas 3-studien. Det kan noteras att ingen av patienterna visade tecken på neutraliserande inhibitorer mot faktor IX från etranakogen-dezaparvovek under 2 år efter administrering av dos. Inte heller någon av de 3 patienterna som inkluderades i fas 2b-studien visade tecken på neutraliserande inhibitorer under tidsperioden 3 år efter dosadministrering. De 3 patienterna uppvisade en kliniskt relevant ökning av faktor IX-aktivitet och avbröt rutinmässig profylaktisk faktor IX-ersättningsbehandling under perioden 3 år efter dosadministrering.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat uppskov för kravet att skicka in studieresultat för Hemgenix för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av hemofili B

(information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Villkorat godkännande för försäljning

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”.

Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution, metabolism och eliminering

Faktor IX-protein bildat i levern härrörande från etranakogen-dezaparvovek förväntas genomgå samma distribution och katabola steg som endogent medfött faktor IX-protein hos individer utan faktor IX-brist (se avsnitt 5.1).

Klinisk farmakokinetik för utsöndring

Farmakokinetiken för utsöndring efter administrering av etranakogen-dezaparvovek karakteriserades med hjälp av ett känsligt polymeraskedjereaktions (PCR)-test för att detektera vektor-DNA-sekvenser i blod respektive sperma. Detta test är känsligt för transgent DNA, inklusive fragment av nedbrutet DNA. Det visar inte om DNA förekommer i vektorkapsiden, i celler eller i matrixens vätskefas (t.ex. blodplasma, sperma) eller om det förekommer intakt vektor.

I fas 3-studien observerades detekterbart vektor-DNA med en maximal vektor-DNA-koncentration efter administrering av dos i blod ($n = 53/54$) respektive sperma ($n = 42/54$) med en mediantid (T_{max}) på 4 timmar respektive 42 dagar. Genomsnittlig toppkoncentration var $2,2 \times 10^{10}$ kopior/ml i blod och $3,8 \times 10^5$ kopior/ml i sperma. Efter att ha uppnått maximum i en matris, sjunker den transgena DNA-koncentrationen stadigt. Negativ utsöndringsstatus hos patienter definierades som tre påföljande prover med vektor-DNA-koncentration under detekterbar gräns ($<LOD$). Med denna definition uppvisade totalt 56 % (30/54) av patienterna frånvaro av vektor-DNA i blod och 69 % (37/54) i sperma vid månad 24. Mediantid till frånvaro av utsöndring var 52,3 veckor i blod och 45,8 veckor i sperma, 24 månader efter dosadministrering. För flera individer returnerades inte det antal blod- och spermaprover som krävdes för att utreda utsöndringsstatus per denna definition. Med ledning av resultaten från de finala två på varandra följande proverna identifierades att totalt 40/54 (74 %) och 47/54 (87 %) av patienterna uppnått frånvaro av vektor-DNA i blod respektive sperma 24 månader efter dosadministrering.

Farmakokinetik i särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

I fas 3-studien hade en majoritet ($n=45$) av patienterna normal njurfunktion (kreatinin-clearance ($CrCl$) = ≥ 90 ml/min definierat med Cockcroft-Gaults ekvation), 7 patienter hade mild njurfunktionsnedsättning ($CrCl = 60$ till 89 ml/min) och 1 patient hade måttlig njurfunktionsnedsättning ($CrCl = 30$ till 59 ml/min). Ingen kliniskt relevant skillnad i faktor IX-aktivitet observerades mellan dessa patienter.

Etranakogen-dezaparvovek har inte studerats hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning ($CrCl = 15$ till 29 ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet ($CrCl = <15$ ml/min).

Patienter med nedsatt leverfunktion

I fas 3-studien visade patienter med en varierad grad av leversteatos vid baslinjen ingen klinisk relevant skillnad i faktor IX-aktivitetsnivå.

Patienter med svår leverfunktionsnedsättning och avancerad fibros har inte studerats (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Generell toxicitet

Prekliniska studier initierades med ett genterapi-läkemedel med tillämpande av rekombinant adenoassocierat virus av serotyp 5 (rAAV5) som uttryckte vildtypen av human koagulationsfaktor IX (rAAV5-hFIX). Etranakogen-dezaparvovek (rAAV5-hFIX-Padua) utvecklades sedan från rAAV5-hFIX genom introduktion av en förändring av 2 nukleotider i transgenen för human faktor IX, vilket därmed skapade den naturligt förekommande Padua-varianten av faktor IX med signifikant ökad aktivitet (se avsnitt 5.1), NoAEL (No Adverse Effect Level) observerades vid 9×10^{13} gk/kg kroppsvikt hos icke-humana primater, vilket är cirka 5 gånger över den humana dosen av etranakogen-dezaparvovek på 2×10^{13} gk/kg kroppsvikt. Biodistribution för etranakogen-dezaparvovek och dess föregångare, genterapi med human vildtyp faktor IX, undersöktes hos mus och icke-humana primater efter intravenös administrering (se avsnitt 5.3). Dosberoende distribution företrädesvis till levern bekräftades för både vektorer och deras transgena uttryck.

Genotoxicitet

Genotoxiska och reproduktionsrelaterade risker har utvärderats med rAAV4-hFIX. Integrationsanalys i värdens DNA-genom utfördes på levervävnad från möss och icke-humana primater som injicerats med rAAV5-hFIX upp till en dos på $2,3 \times 10^{14}$ gk/kg kroppsvikt, vilket är cirka 10 gånger högre än den kliniska dosen till människa. De resulterande DNA-sekvenserna från AAV5-hFIX-vektorn representerade nästan enbart episomala former som inte hade integrerats i värd-DNA. De återstående låga nivåerna av integrerat rAAV5-hFIX-DNA var spridd över hela värdgenomet utan någon föredragen integration i gener förknippade med mediering av malign transformation hos människa (se avsnitt 4.4 Risk för malignitet till följd av vektorintegration).

Carcinogenicitet

Inga särskilda carcinogenicitetsstudier har utförts med etranakogen-dezaparvovek. Det föreligger inga fullt adekvata djur-modeller för att visa tumorigenicitet och carcinogen potential för etranakogen-dezaparvovek hos människa, men toxikologiska data har inte uppvisat någon risk för tumörframkallande egenskaper.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Inga specifika studier av reproduktions- och utvecklingstoxicitet, inklusive bedömning av embryofetal påverkan och effekter på fertilitet, har utförts med etranakogen-dezaparvovek, eftersom män utgör majoriteten av den patientpopulation som ska behandlas med Hemgenix. Risk för överföring till könsceller efter administrering av $2,3 \times 10^{14}$ gk/kg kroppsvikt rAAV5-hFIX, dvs en dos cirka 10 gånger högre än vad som rekommenderas till människa, har undersökts på möss. Administreringen av rAAV5-hFIX resulterade i detekterbar vektor-DNA i reproduktionsorganen och sperma hos handjur. Efter parning av dessa möss med naiva hondjur dag 6 efter administrering detekterades dock inte rAAV5-hFIX-vektor-DNA i hondjurens reproduktionsvävnad eller i avkomman, vilket indikerar frånvaro av paternell könscellstransmission.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Polysorbat 20
Kaliumklorid
Kaliumfosfat

Natriumklorid
Natriumfosfat
Saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

24 månader

Efter spädning

Efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning (se avsnitt 6.6) kan Hemgenix förvaras vid 15 °C – 25 °C i infusionspåsen, i skydd från ljus. Administrering av etranakogen-dezaparvovek till patienten ska dock avslutas inom 24 timmar efter beredning av dosen.

Stabiliteten efter spädning har fastställts för polyeten/polypropen (PE/PP) co-polymer, polyvinylklorid (PVC)-fria infusionspåsar med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Ska spädas före användning.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml lösning i injektionsflaskor av glas typ I med propp (klorbutylgummi), aluminiumförsegling med flipoff-kapsyl.

Hemgenix tillhandahålls i en injektionsflaska innehållande 10 ml.

Det totala antalet injektionsflaskor i varje förpackning motsvarar den individuella patientens doseringsbehov baserat på kroppsvikten, och anges på förpackningen.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer (GMO).

Personlig skyddsutrustning som handskar, skyddsglasögon, skyddskläder och skyddsmask ska användas vid beredning och administrering av etranakogen-dezaparvovek.

Beredning av etranakogen-dezaparvovek före administrering

1. Beredning och administrering av etranakogen-dezaparvovek ska ske med aseptisk teknik.
2. Injektionsflaskor med etranakogen-dezaparvovek är endast avsedda för engångsbruk.
3. Fastställ den dos av etranakogen-dezaparvovek som krävs baserat på patientens kroppsvikt. Det totala antalet injektionsflaskor i varje förpackning motsvarar den individuella patientens doseringsbehov baserat på kroppsvikten.
4. Etranakogen-dezaparvovek ska spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning före administrering.
 - Avlägsna en volym motsvarande den beräknade Hemgenix-dosen (i ml) från 500 ml-

- infusionspåsen/påsarna med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning. Avlägsnad volym kommer att variera beroende på patientens kroppsvikt.
- För patienter med kroppsvikt <120 kg avlägsnas en volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning motsvarande den totala Hemgenixdosen (i ml) från en 500 ml-infusionspåse.
 - För patienter med kroppsvikt ≥120 kg avlägsnas en volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning motsvarande den totala Hemgenixdosen (i ml) från två 500 ml-infusionspåsar, genom att ta halva volymen från vardera infusionspåse.
- Tillsätt därefter till infusionspåsen/påsarna den dos av etranakogen-dezaparvovek som krävs för att den totala volymen i vardera infusionspåse åter ska vara 500 ml.
5. Tillsätt Hemgenix-dosen direkt i natriumkloridlösningen. Tillsätt inte Hemgenixdosen i luften i infusionspåsen under spädning.
 6. Vänd försiktigt infusionspåsen/påsarna upp och ned minst tre gånger för att blanda lösningen och säkerställa en jämn distribution av det spädda läkemedlet.
 7. För att undvika skumbildning:
 - Skaka inte injektionsflaskorna med etranakogen-dezaparvovek och de färdigberedda infusionspåsar.
 - Använd inte nålar med filter under beredning av etranakogen-dezaparvovek.
 8. För att minska risken för spill och/eller bildning av en aerosol, ska infusionspåsar tillhandahållas anslutna till en infusions slang förfylld med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning.
 9. Infusionsslangen som är förfylld med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning ska anslutas till det intravenösa infusionsaggregatet, som också ska vara förbehandlat med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning före användning.
 10. Använd enbart natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning, eftersom stabiliteten för etranakogen-dezaparvovek inte har fastställts med andra lösningar och spädningsvätskor.
 11. Infundera inte spädd etranakogen-dezaparvovek i samma dropp som något annat läkemedel.
 12. Använd inte en central infusions slang eller port.

Administrering

13. Spädd etranakogen-dezaparvovek ska inspekteras visuellt före administrering. Spädd etranakogen-dezaparvovek ska vara en klar, färglös lösning. Om partiklar, grumlighet eller missfärgning noteras i infusionspåsen, ska etranakogen-dezaparvovek inte användas.
14. Använd läkemedlet så snart som möjligt efter beredning. Förvaringstiden för spädd lösning får inte överskrida det som anges i avsnitt 6.3.
15. Använd ett integrerat (i infusionsaggregatet) 0,2 µm filter tillverkat av polyetersulfon (PES).
16. Spädd etranakogen-dezaparvovek-lösning ska administreras i en perifer ven via ett separat infusionsaggregat genom en perifer ven-kateter.
17. Etranakogen-dezaparvovek-lösning ska infunderas i enlighet med infusionshastighet(er) som anges i avsnitt 4.2. Administreringen ska avslutas inom ≤24 timmar efter beredning av dosen (se avsnitt 4.2).
18. Efter att hela innehållet i infusionspåsen har infunderats ska infusionsaggregatet spolas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning med samma infusionshastighet för att säkerställa att all etranakogen-dezaparvovek har administrerats.

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

Vid oavsiktlig exponering ska lokala riktlinjer för läkemedelsavfall följas.

- Vid oavsiktlig exponering av ögon ska ögat omedelbart spolas med vatten i minst 15 minuter. Använd inte alkohollösning.
- Vid oavsiktlig exponering via nålstick ska blödning vid stickstället främjas och injektionsstället tvättas noggrant med tvål och vatten.
- Vid oavsiktlig exponering av huden ska exponerad yta tvättas grundligt med tvål och vatten i minst 15 minuter. Använd inte alkohollösning.
- Vid oavsiktlig inhalering ska personen förflyttas till frisk luft.

- Vid oavsiktlig oral exponering, ska munnen sköljas med rikligt med vatten.
- I varje enskilt fall ska läkarvård uppsökas.

Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med etranakogen-dezaparvovek måste saneras med ett lämpligt desinfektionsmedel med viricid aktivitet (t.ex. ett klorfrisättande desinfektionsmedel som hypoklorit innehållande 0,1 % klor (1000 ppm)) efter användning.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

Oanvänt läkemedel och allt material som varit i kontakt med Hemgenix (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av läkemedelsavfall. Vårdgivare ska informeras om korrekt hantering av avfall från kontaminerad medicinsk utrustning i samband med användning av Hemgenix.

Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med etranakogen-dezaparvovek måste saneras med ett lämpligt desinfektionsmedel med viricid aktivitet (t.ex. ett klorfrisättande desinfektionsmedel som hypoklorit innehållande 0,1 % klor (1000 ppm)) efter användning och därefter om möjligt autoklaveras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1715/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innan Hemgenix används i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) komma överens med den nationella behöriga myndigheten om innehållet i och formatet för utbildningsprogrammet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att i varje medlemsstat där Hemgenix marknadsförs har all vårdpersonal och alla patienter/vårdare som förväntas förskriva, använda eller ha överinseende över administreringen av Hemgenix tillgång till/föres med följande utbildningspaket. Dessa paket kommer att översättas till det lokala språket för att säkerställa att läkare och patienter förstår de föreslagna riskreducerande åtgärderna:

- Utbildningsmaterial för läkare
- Informationspaket för patienter.

Utbildningsmaterialet för läkare innehåller:

- Guide för hälso- och sjukvårdspersonal
- Produktresumé
- Guide för patient/vårdare
- Patientkort

Informationspaketet för patienter innehåller:

- Guide för patient/vårdare
- Patientkort
- Bipacksedel

Guide för hälso- och sjukvårdspersonal - nyckelbudskap:

- Att informera patienten om den viktiga identifierade risken för hepatotoxicitet och den viktiga potentiella risken för horisontell överföring och överföring till avkomma, utveckling av faktor IX-inhibitorer, malignitet i samband med vektorgenom-integration och tromboembolism, samt detaljer kring hur dessa risker kan minimeras.
- Innan beslut om behandling fattas ska hälso- och sjukvårdspersonal diskutera risker, fördelar och osäkerhetsfaktorer med Hemgenix med patienten när möjligheten till behandling med Hemgenix presenteras, vilket ska inkludera:
 - Att användning av Hemgenix i vissa fall kräver administrering av kortikosteroider för att hantera de leverskador som läkemedlet kan medföra. Detta kräver adekvat övervakning av patientens leverfunktion och undvikande av samtidig användning av hepatotoxiska läkemedel eller substanser, för att minimera risken för hepatotoxicitet och en potentiellt minskad terapeutisk effekt av Hemgenix.
 - Att hög nivå av befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar kan reducera effekten av behandling med Hemgenix; patienter ska undersökas med avseende på halt av neutraliserande anti-AAV5-antikroppar före Hemgenix-behandling.
 - Att det finns en risk att man inte svarar på behandling med Hemgenix. Patienter som inte svarar utsätts ändå för långsiktiga risker.
 - Att de långsiktiga behandlingseffekterna inte kan förutspås.
 - Att det inte finns planer på att administrera läkemedlet igen till patienter som inte svarar eller där svaret avtar.
 - Att patienter ska testas för faktor IX-inhibitorer för att monitorera utvecklingen av dessa.
 - Påminna patienter om vikten av att delta i ett patientregister för uppföljning av långtidseffekter.
 - Hälso- och sjukvårdspersonal ska förse patienten med patientguide och patientkort.

Guide för patient/vårdare - nyckelbudskap:

- Vikten av att till fullo förstå fördelar och risker med Hemgenix-behandling, vad som är känt och ännu ej känt om långtidseffekter avseende både säkerhet och effekt.
- Därför ska läkaren diskutera följande med patienten innan ett beslut tas om start av behandling:
 - Att Hemgenix i vissa fall kan medföra behov av behandling med kortikosteroider för att hantera leverskador som detta läkemedel kan medföra och att läkaren säkerställer att patienten är tillgänglig för regelbunden blodprovstagning för att kontrollera svaret på Hemgenix och undersöka leverhälsan. Patienter ska informera hälso- och

- sjukvårdspersonal om pågående användning av kortikosteroider eller andra immunsupprimerande läkemedel. Om patienten inte kan ta kortikosteroider kan läkaren rekommendera andra alternativa läkemedel för att hantera problem med levern.
- Att befintlig hög immunitet mot vektorn kan minska effekten av Hemgenix-behandling; en uppföljning av patienten med avseende på halt av befintliga neutraliserande anti-AAV5-antikroppar förväntas före behandling med Hemgenix.
 - Att alla patienter inte kan dra nytta av behandling med Hemgenix. Patienter som inte svarar på behandlingen utsätts ändå för långsiktiga risker.
 - Informera om hur de viktiga potentiella riskerna för horisontell överföring och överföring till avkomma, utveckling av faktor IX-inhibitorer, malignitet i samband med integration i vektorgenomet och tromboembolism kan upptäckas och minimeras genom regelbunden övervakning enligt rekommendation från läkare, vilket inkluderar:
 - Patienten ska omedelbart kontakta sjukvården vid symtom på tromboemboliska händelser.
 - Manliga patienter i fertil ålder eller deras kvinnliga partners ska använda preventivmedel med barriärfunktion under ett år efter administrering av Hemgenix.
 - Att Hemgenix har en viral vektorkomponent, vilket kan vara förknippat med en ökad risk för malign tumör. Regelbunden övervakning av levern under minst 5 år efter behandling med Hemgenix krävs för patienter med underliggande riskfaktorer för hepatocellulärt karcinom.
 - Patienter ska inte donera blod, sperma eller organ, vävnad och celler för transplantation.
 - Att patienten får ett patientkort som ska uppvisas för läkare eller sköterska när patienten har kontakt med sjukvården.
 - Vikten av att delta i patientregister för långtidsövervakning i 15 år.

Patientkortet - nyckelbudskap:

- Detta kort är till för att informera hälso- och sjukvårdspersonal om att patienten har fått Hemgenix mot hemofili B.
- Patienten ska visa patientkortet för en läkare eller sjuksköterska i samband med sjukvårdsbesök.
- Patienten ska kontakta sjukvården om något symtom uppstår som kan tyda på en tromboembolisk händelse.
- Patienten ska genomgå regelbunden blodprovstestning och undersökningar enligt instruktioner från läkare.
- Kortet ska ge hälso- och sjukvårdspersonal förvarning om att patienten kan vara under pågående behandling med kortikosteroider för att minimera risken för hepatotoxicitet med Hemgenix.

Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att ytterligare karakterisera den långsiktiga effekten och säkerheten för etranakogen-dezaparvovek hos vuxna patienter med svår eller medelsvår hemofili B (medfödd faktor IX-brist) utan anamnes på faktor IX-inhibitorer, ska innehavaren av godkännandet för försäljning skicka in slutrapport från en registerstudie enligt överenskommets protokoll.	31 december 2044

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a(4) i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att bekräfta effekten och säkerheten för etranakogen-dezaparvovek hos vuxna patienter med svår eller medelsvår hemofili B (medfödd faktor IX-brist) utan anamnes på faktor IX-inhibitorer ska innehavaren av försäljningstillståndet skicka in slutliga resultat inkluderande 5-års-uppföljning för den pivotala studien CT-AMT-061-01.	30 juni 2024
För att bekräfta effekten och säkerheten för etranakogen-dezaparvovek hos vuxna patienter med svår eller medelsvår hemofili B (medfödd faktor IX-brist) utan anamnes på faktor IX-inhibitorer ska innehavaren av försäljningstillståndet skicka in slutliga resultat (5-årsdata) för den pivotala studien CT-AMT-061-02 med 54 patienter.	31 oktober 2025
För att bekräfta effekten och säkerheten för etranakogen-dezaparvovek hos vuxna patienter med svår eller medelsvår hemofili B (medfödd faktor IX-brist) utan anamnes på faktor IX-inhibitorer, oavsett titer av anti-AAV5-neutraliserande antikroppar vid baslinjen, ska innehavaren av godkännandet för försäljning skicka in rapport för 1-års uppföljande interim-analys efter att de första 50 patienterna har inkluderats i studie CSL222_4001.	31 december 2026

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Hemgenix 1 x 10¹³ genomkopior/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
etranakogen-dezaparvovek

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml etranakogen-dezaparvovek innehåller 1 x 10¹³ genomkopior.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Sackaros, polysorbat 20, kaliumklorid, kaliumdivätefosfat, natriumklorid, natriumvätefosfat, saltsyra (för pH-justering), vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

10 ml injektionsflaska x (antal injektionsflaskor för patientens dosering)
Patientspecifik förpackning innehållande tillräckligt antal injektionsflaskor för dosering till den enskilda patienten

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk
Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning efter spädning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer.
Ej använt läkemedel och avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av läkemedelsavfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1715/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Hemgenix 1 x 10¹³ genomkopior/ml sterilt koncentrat
etranakogen-dezaparvovek
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Hemgenix 1 x 10¹³ genomkopior/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning etranakogen-dezaparvovek

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Din läkare kommer att ge dig ett patientkort. Läs det noggrant och följ instruktionerna i det.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Hemgenix är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Hemgenix
3. Hur Hemgenix ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Hemgenix ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Hemgenix är och vad det används för

Vad Hemgenix är och vad det används för

Hemgenix är ett genterapi-läkemedel som innehåller den aktiva substansen etranakogen-dezaparvovek. Med ett genterapi-läkemedel förs en gen in i kroppen för att korrigera en genetisk defekt.

Hemgenix används för behandling av svår till medelsvår hemofili B (medfödd faktor IX-brist) hos vuxna som inte har eller har haft inhibitorer (neutraliserande antikroppar) mot faktor IX-proteinet.

Personer med hemofili B är födda med en förändring i den gen som behövs för att bilda faktor IX, ett protein som är nödvändigt för att blodet ska levra sig och stoppa eventuella blödningar. Personer med hemofili B har otillräckliga nivåer av faktor IX och har därför en benägenhet för inre eller yttre blödningar.

Hur fungerar Hemgenix

Den aktiva substansen i Hemgenix är baserad på ett virus som inte orsakar sjukdom hos människa. Viruset har ändrats så att det inte kan spridas i kroppen, men det kan leverera en kopia av faktor IX-genen till levercellerna. Detta gör det möjligt för levercellerna att framställa faktor IX-protein och höja nivåerna av fungerande faktor IX i blodet. Detta hjälper i sin tur blodet att levra sig mer normalt och förhindrar blödningar och minskar antalet blödningstillfällen.

2. Vad du behöver veta innan du får Hemgenix

Du ska inte få Hemgenix

- om du är allergisk mot etranakogen-dezaparvovek eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en pågående akut (kortvarig) infektion eller en kronisk (långvarig) infektion, som inte är under kontroll med hjälp av läkemedel.
- om din lever inte fungerar normalt på grund av allvarlig leverfibros (ärrbildning och förtjockning) eller cirros (ärr på grund av långvarig leverskada).

Om något av ovanstående stämmer in på dig, eller om du är osäker på något av ovanstående, ska du tala med läkare innan du får Hemgenix.

Varningar och försiktighet

Innan du får Hemgenix-behandling

Läkaren kommer att utföra ett antal tester **innan** du får Hemgenix-behandling.

Antikroppstest i blodet

Innan du får behandling med Hemgenix kommer läkaren att utföra tester på blodet med avseende på antikroppar (proteiner):

- Blodprover för att kontrollera om du har antikroppar i blodet riktade mot humant faktor IX-protein (faktor IX-inhibitorer).
Om du testar positivt för dessa antikroppar kommer testet att upprepas inom cirka 2 veckor. Om både första och andra testet är positiva kommer Hemgenix-behandling inte att påbörjas.
- Blodprover för att mäta mängden antikroppar i ditt blod riktade mot den virustyp som använts för att tillverka Hemgenix, kan också utföras.

Leverstatus

För att avgöra om detta läkemedel är lämpligt för dig, kommer läkaren att undersöka din lever före eventuell behandling med Hemgenix, och kommer att utföra:

- Blodprover för att kontrollera nivån av leverenzymmer i ditt blod.
- Ultraljud av levern.
- Elastografi-test för att undersöka ärrbildning eller förtjockning av din lever.

Under infusion av Hemgenix och kort därefter

Läkaren kommer att övervaka dig **under och kort efter** infusion av Hemgenix.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade biverkningar kan inträffa under och kort efter att du fått Hemgenix-infusionen (som dropp).

Läkaren kommer att övervaka dig under Hemgenix-infusionen och i minst 3 timmar efter att du fått Hemgenix.

- Symtom på sådana biverkningar finns listade i avsnitt 4 "Biverkningar". Tala **omedelbart** om för läkare eller sjuksköterska om du upplever dessa eller andra symtom under eller kort efter infusionen.
- Beroende på dina symtom kan infusionen saktas ned eller avbrytas tillfälligt. Om infusionen avbryts, kan den återstartas med en lägre hastighet när infusionsreaktionerna har gått över. Läkaren kommer också att överväga om du ska få kortikosteroider (t.ex. prednisolon eller prednison) för att hantera infusionsreaktionen.

Efter att du fått Hemgenix-behandling

Efter behandling med Hemgenix kommer läkaren att fortsätta kontrollera din hälsa. Det är **viktigt** att du **diskuterar tidplan för blodprover** med läkaren, så att nödvändiga prover kan utföras enligt behov.

Leverenzymmer

Ditt immunsystem kommer att reagera på Hemgenix, vilket kan leda till ökade nivåer av vissa leverenzymmer i blodet som kallas transaminaser (transaminiter). Läkaren kommer att undersöka dina leverenzymmer regelbundet för att säkerställa att läkemedlet fungerar som det ska:

- Under åtminstone de första tre månaderna efter att du fått Hemgenix kommer du att få lämna blodprov en gång per vecka för att kontrollera dina leverenzymnivåer.
 - Om du har ökade nivåer av leverenzymmer kan du behöva lämna blodprov oftare, tills leverenzymerna återgått till normala nivåer. Du kan också behöva ta ett annat läkemedel (en kortikosteroid) för att behandla dessa biverkningar.
 - Läkaren kan också utföra ytterligare tester för att utesluta andra orsaker till förhöjda leverenzymmer, och vid behov överlägga med en läkare som har erfarenhet av leversjukdomar.
- Läkaren kommer att upprepa testning av leverenzymmer var tredje månad från månad 4 upp till ett år efter att du behandlats med Hemgenix för att fortsatt kontrollera din leverhälsa. Under andra året efter Hemgenix-behandlingen kommer läkaren att följa upp leverenzymerna varje halvår. Efter andra året kontrolleras leverenzymerna årligen i minst 5 år efter att du fått behandling med Hemgenix.

Faktor IX-nivåer

Läkaren kommer regelbundet att kontrollera dina faktor IX-nivåer för att se om behandlingen med Hemgenix har lyckats.

- Under åtminstone de första tre månaderna efter att du fått Hemgenix kommer du att få lämna blodprov en gång per vecka för att kontrollera dina faktor IX-nivåer.
- Dessa test kommer att upprepas var tredje månad från månad 4 upp till ett år efter att du fått Hemgenix för att fortsatt kontrollera dina faktor IX-nivåer. Under andra året efter Hemgenix-behandlingen kommer läkaren att kontrollera dina faktor IX-nivåer varje halvår. Därefter kommer kontroll att ske varje år under minst 5 år efter att du fått behandling med Hemgenix.
- Om dina leverenzymmer stiger eller om du behöver ta ett annat läkemedel (t.ex. kortikosteroider), kan du behöva lämna blodprov oftare för att kontrollera dina faktor IX-nivåer, tills leverenzymerna har återgått till normal nivå eller du har slutat ta det andra läkemedlet.

Användning av annan hemofili-behandling

Efter behandling med Hemgenix ska du tala med läkaren kring om och när du ska sluta ta annan hemofili-behandling. Du och din läkare behöver också göra en behandlingsplan för vad som ska göras vid eventuell operation, trauma, blödning eller andra händelser som skulle kunna öka risken för blödning. Det är mycket viktigt att dina värden fortsatt kontrolleras och att du fullföljer överenskomna läkarbesök för att fastställa om du behöver annan behandling för din hemofili.

Onormal blodlevring (tromboemboliska händelser)

Efter behandling med Hemgenix kan dina faktor IX-nivåer stiga. Hos vissa patienter kan nivåerna under en period stiga till nivåer över vad som är normalt.

- Onormalt förhöjda nivåer av faktor IX kan göra så att ditt blod koagulerar för mycket, vilket ökar risken för blodproppar i lungorna (pulmonell embolism) eller i blodkärlen i benen (venös eller

arteriell trombos). Denna teoretiska risk är låg tack vare din medfödda brist i koagulationssystemet jämfört med friska personer.

- Du kan löpa risk för onormal blodlevring om du har något problem med hjärta och blodkärl (t.ex. tidigare hjärtsjukdom (kardiovaskulär sjukdom), förtjockade och stela artärer (arterioskleros), högt blodtryck (hypertoni) eller om du är diabetiker eller har passerat 50 års ålder.
- Läkaren kommer regelbundet att kontrollera ditt blod för eventuella avvikelser i faktor IX-nivåer, särskilt om du fortsätter att få din vanliga faktor IX-profylax (faktor IX-ersättningsbehandling) efter administrering av Hemgenix (se avsnitt 3 "Hur Hemgenix ges").
- Tag omedelbart kontakt med läkare om du observerar tecken på onormal blodlevring, såsom plötslig bröstsmärta, andnöd, plötsligt uppkommen muskelsvaghet, förlust av känsel och/eller balansproblem, minskad medvetandegrad, talsvårigheter eller svullnad i ett eller båda benen.

Undvikande av blodgivning och donation för transplantation

Den aktiva substansen i Hemgenix kan tillfälligt utsöndras i blod, sperma, bröstmjölk eller annat "kroppsavfall", en process som kallas utsöndring (se avsnitt 2 "Graviditet, amning och fertilitet").

För att säkerställa att personer som inte har hemofili B inte utsätts för DNA från Hemgenix via utsöndrings-processen i din kropp och/eller sperma får du inte donera blod, sperma, organ, vävnad eller celler för transplantation efter att du behandlats med Hemgenix.

Patienter med nedsatt immunförsvar eller patienter med hiv eller andra infektioner

Om du har problem med ditt immunsystem (är immunförsvagad), om du ska genomgå eller har genomgått en behandling som nedsätter ditt immunförsvar eller om du har hiv eller annan ny eller nyligen genomgången infektion, kommer din läkare att avgöra om du kan behandlas med Hemgenix.

Neutraliserande antikroppar mot faktor IX-proteiner (faktor IX-inhibitorer)

Neutraliserande antikroppar mot faktor IX-proteiner kan hindra Hemgenix från att fungera som det ska. Läkaren kommer att kontrollera ditt blod med avseende på dessa antikroppar, om dina blödningar inte är under kontroll eller om de återkommer efter att du har behandlats med Hemgenix (se även avsnitt 3 "Hur Hemgenix ges").

Att få genterapi igen i framtiden

Efter att du fått Hemgenix kommer ditt immunsystem att producera antikroppar mot AAV-vektorn. Det är ännu inte känt om, eller under vilka omständigheter, behandling med Hemgenix kan upprepas. Det är heller inte känt om eller under vilka omständigheter behandling med en annan genterapi kan vara möjlig.

Risk för malignitet som kan ha samband med Hemgenix

- Hemgenix kommer att tränga in i leverceller och kan eventuellt tränga in i levercellernas DNA eller DNA i andra celler i kroppen. Till följd av detta skulle Hemgenix kunna bidra till risk för cancer, såsom levercancer (hepatocellulärt karcinom). Även om det inte finns några belegg för detta i de kliniska studier som utförts hittills, kvarstår en möjlig risk på grund av detta läkemedels egenskaper. Du bör därför diskutera detta med läkare.
- Om du har vissa riskfaktorer för hepatocellulärt karcinom (t.ex. om du har leverfibros (ärrbildning och förtjockning av levern), eller hepatit B, hepatit C, fettlever (inte alkoholberoende) eller om du dricker mycket alkohol) kommer läkaren att regelbundet (exempelvis årligen) övervaka din långsiktiga leverhälsa i minst 5 år efter att du fått Hemgenix. Följande tester kommer att utföras:
 - Årligt ultraljud av levern

- Årliga blodprover för att se om det skett en ökning av så kallat alfa-fetoprotein.
- Efter behandling med Hemgenix kommer du att förväntas delta i en uppföljningsstudie för att studera långsiktiga säkerhetseffekter för denna behandling i 15 år, hur väl behandlingen fortsatt fungerar och om det förekommer biverkningar som kan ha att göra med behandlingen. Vid eventuell cancer kommer läkaren att ta ett prov på din cancer (biopsi) för att se om Hemgenix finns i cellernas DNA.

Barn och ungdomar

Hemgenix har inte studerats hos barn och ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Hemgenix

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Om du tar läkemedel med känd skadlig effekt på levern (hepatotoxisk behandling), ska läkaren avgöra om du behöver avsluta den behandlingen för att kunna få behandling med Hemgenix.

Graviditet, amning och fertilitet

Det finns inga data för användning av Hemgenix till kvinnor med hemofili B.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får Hemgenix.

- Behandling med Hemgenix rekommenderas inte till kvinnor i fertil ålder. Det är ännu inte känt om Hemgenix kan ges säkert till dessa patienter, eftersom eventuella effekter på graviditet och foster är okända.
- Hemgenix ska inte ges under graviditet. Det är inte känt om detta läkemedel kan orsaka skada på det ofödda barnet om det ges under graviditet.
- Hemgenix ska inte ges i samband med amning. Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk. En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas.

Användning av preventivmedel och att undvika graviditet hos ens partner under en tid

Efter att en manlig patient har behandlats med Hemgenix, ska patienten och en kvinnlig partner i fertil ålder undvika graviditet i 12 månader. Effektiva preventivmedel ska användas (t.ex. en preventivmetod med barriärfunktion som kondom eller pessar) för att undvika den teoretiska risken att faktor IX-genen från faderns Hemgenix-behandling överförs till barnet med okända konsekvenser. Av samma anledning får manliga patienter inte donera sperma. Tala med läkare om vilken preventivmetod som är mest lämplig för dig.

Körförmåga och användning av maskiner

Hemgenix har en mindre inverkan på körförmågan och förmågan att använda maskiner. Tillfällig yrsel, trötthet och huvudvärk har inträffat kort efter Hemgenix-infusion. Om du känner dig påverkad, ska du iaktta försiktighet tills du är säker på att Hemgenix inte påverkar din körförmåga och förmåga att använda maskiner. Tala med din läkare om detta.

Hemgenix innehåller natrium och kalium

- Detta läkemedel innehåller 35,2 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska, motsvarande 1,8 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag för vuxna.
- Detta läkemedel innehåller kalium, mindre än 1 mmol (39 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”kaliumfritt”.

3. Hur Hemgenix ges

Hemgenix kommer att ges till dej på sjukhus under överinseende av en läkare med erfarenhet av att behandla hemofili B.

Hemgenix kommer att ges till dig vid **enbart ett tillfälle** som en långsam infusion (dropp) in i en ven. Infusionen tar vanligtvis 1 till 2 timmar att genomföra.

Läkaren kommer att avgöra korrekt dos för dig baserat på din kroppsvikt.

Avslutande av exogen faktor IX-behandling

- Det kan ta flera veckor innan blödningskontrollen förbättras efter infusion av Hemgenix, och du kan behöva fortsätta med din ersättningsbehandling med exogen faktor IX under de första veckorna efter Hemgenix-infusionen.
- Läkaren kommer att kontrollera faktor IX-aktiviteten i ditt blod regelbundet, dvs. varje vecka under minst de första tre månaderna och med regelbundna intervall därefter. Läkaren avgör om och när du ska få, minska eller sluta med exogen faktor IX-behandling (se avsnitt 2).

Kontakta läkare om du har ytterligare frågor om Hemgenix.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier med Hemgenix.

Mycket vanliga (kan förekomma hos mer än 1 av 10 användare)

- Huvudvärk
- Ökade nivåer av leverenzymerna i blodet (ökning av alaninaminotransferas, ALAT)
- Ökade nivåer av leverenzymerna i blodet (ökning av aspartataminotransferas, ASAT)
- Influensaliknande sjukdomssymtom
- Ökade nivåer av C-reaktivt protein (CRP), en markör för inflammation
- Infusionsrelaterade reaktioner (allergiska reaktioner (överkänslighet), reaktioner på infusionsstället, yrsel, klåda i ögat (pruritus), hudrodnad (flush), smärta i övre delen av buken, kliande utslag (urtikaria), obehagskänsla i bröstet, feber).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Yrsel
- Illamående
- Trötthet (fatigue)
- Allmän sjukdomskänsla
- Ökade nivåer i blodet av bilirubin, en gul nedbrytningssubstans från de röda blodkropparna
- Ökade nivåer i blodet av kreatininfosfokinasa, ett enzym (protein) som huvudsakligen finns i hjärtat, hjärnan och skelettmuskler.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella

rapporteringsystemet listat i [Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedlets säkerhet.

5. Hur Hemgenix ska förvaras

Följande uppgifter är endast avsedda för läkare.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Spädes före användning.

Efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning kan Hemgenix förvaras vid 15 °C – 25 °C i infusionspåsen i skydd från ljus i upp till 24 timmar efter beredning av dosen.

Använd inte detta läkemedel om du lägger märke till partiklar, grumlighet eller missfärgning.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är etranakogen-dezaparvovek. Varje ml av etranakogen-dezaparvovek innehåller 1×10^{13} genomkopior (gk)/ml.
- Övriga innehållsämnen är sackaros, polysorbat 20, kaliumklorid, kaliumdivätefosfat, natriumklorid, natriumvätefosfat, saltsyra (för pH-justering), vatten för injektionsvätskor (se även avsnitt 2 ”Hemgenix innehåller natrium och kalium”).

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Hemgenix är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Hemgenix är en klar, färglös lösning.

Hemgenix tillhandahålls i en injektionsflaska som innehåller 10 ml etranakogen-dezaparvovek.

Det totala antalet injektionsflaskor i varje förpackning motsvarar den individuella patientens doseringsbehov baserat på kroppsvikten, och anges på förpackningen.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

uniQure, Inc.
113 Hartwell Avenue
Lexington, MA 02421

USA

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Česká republika

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

Danmark

CSL Behring ApS
Tlf: +45 4520 1420

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España

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

France

CSL Behring SA
Tél: +33 1 53 58 54 00

Hrvatska

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

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring BV
Tel: +31 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Polska

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Κύπρος
CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

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

Latvija
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Lietuva
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Viktigt: Se Produktresumé (SmPC) före användning.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade organismer (GMO).

Personlig skyddsutrustning som handskar, skyddsglasögon, skyddskläder och skyddsmask ska användas vid beredning och administrering av etranakogen-dezaparvovek.

Beredning av etranakogen-dezaparvovek innan administrering

1. Beredning och administrering av etranakogen-dezaparvovek ska ske med aseptisk teknik.
2. Injektionsflaskor med etranakogen-dezaparvovek är endast avsedda för engångsbruk.
3. Fastställ den dos av etranakogen-dezaparvovek som krävs baserat på patientens kroppsvikt. Det totala antalet injektionsflaskor i varje förpackning motsvarar den individuella patientens doseringsbehov baserat på kroppsvikten.
4. Etranakogen-dezaparvovek ska spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning innan administrering.
 - Avlägsna en volym motsvarande den beräknade Hemgenix-dosen (i ml) från 500 ml-infusionspåsen/påsarna med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning. Avlägsnad volym kommer att variera beroende på patientens kroppsvikt.
 - För patienter med kroppsvikt <120 kg avlägsnas en volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning motsvarande den totala Hemgenixdosen (i ml) från en 500 ml-infusionspåse.
 - För patienter med kroppsvikt ≥120 kg avlägsnas en volym natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning motsvarande den totala Hemgenixdosen (i ml) från två 500 ml-infusionspåsar med genom att ta halva volymen från vardera infusionspåse.
 - Tillsätt därefter till infusionspåsen/påsarna den dos av etranakogen-dezaparvovek som krävs för att den totala volymen i vardera infusionspåse åter ska vara 500 ml.
5. Tillsätt Hemgenix-dosen direkt i natriumkloridlösningen. Tillsätt inte Hemgenixdosen i luften i

- infusionspåsen under spädning.
6. Vänd försiktigt infusionspåsen/påsarna upp och ned minst tre gånger för att blanda lösningen och säkerställa en jämn distribution av det spädda läkemedlet.
 7. För att undvika skumbildning:
 - Skaka inte injektionsflaskorna med etranakogen-dezaparvovek och de färdigberedda infusionspåsarerna.
 - Använd inte nålar med filter under beredning av etranakogen-dezaparvovek.
 8. För att minska risken för spill och/eller bildning av en aerosol ska infusionspåsarerna tillhandahållas anslutna till en infusions slang förfylld med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning.
 9. Infusionsslangen som är förfylld med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning ska anslutas till det intravenösa infusionsaggregatet som också ska vara förbehandlat med steril natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning innan användning.
 10. Använd enbart natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning eftersom stabiliteten för etranakogen-dezaparvovek inte har fastställts med andra lösningar och spädningsvätskor.
 11. Infundera inte spädd etranakogen-dezaparvovek i samma dropp som något annat läkemedel.
 12. Använd inte en central infusions slang eller port.

Administrering

13. Spädd etranakogen-dezaparvovek ska inspekteras visuellt innan administrering. Spädd etranakogen-dezaparvovek ska vara en klar, färglös lösning. Om partiklar, grumlighet eller missfärgning noteras i infusionspåsen ska etranakogen-dezaparvovek inte användas.
14. Använd läkemedlet så snart som möjligt efter beredning. Förvaringstiden för spädd lösning får inte överskrida det som anges i SmPC avsnitt 6.3.
15. Använd ett integrerat (i infusionsaggregatet) 0,2 µm filter tillverkat av polyetersulfon (PES).
16. Spädd etranakogen-dezaparvovek-lösning ska administreras i en perifer ven via ett separat infusionsaggregat genom en perifer ven-kateter.
17. Etranakogen-dezaparvovek-lösning ska infunderas i enlighet med infusionshastighet(er) som anges i SmPC avsnitt 4.2. Administreringen ska avslutas inom ≤24 timmar efter beredning av dosen (se SmPC avsnitt 4.2).
18. Efter att hela innehållet i infusionspåsen har infunderats ska infusionsaggregatet spolas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionslösning med samma infusionshastighet för att säkerställa att all etranakogen-dezaparvovek har administrerats.

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

Vid oavsiktlig exponering ska lokala riktlinjer för läkemedelsavfall följas.

- Vid oavsiktlig exponering av ögon ska ögat omedelbart spolas med vatten i minst 15 minuter. Använd inte alkohollösning.
- Vid oavsiktlig exponering via nålstick ska blödning vid stickstället främjas och injektionsstället tvättas noggrant med tvål och vatten.
- Vid oavsiktlig exponering av huden ska exponerad yta tvättas grundligt med tvål och vatten i minst 15 minuter. Använd inte alkohollösning.
- Vid oavsiktlig inhalering ska personen förflyttas till frisk luft.
- Vid oavsiktlig oral exponering, ska munnen sköljas med rikligt med vatten.
- I varje enskilt fall ska läkarvård uppsökas.

Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med etranakogen-dezaparvovek måste saneras med ett lämpligt desinfektionsmedel med viricid aktivitet (t.ex. ett klorfrisättande desinfektionsmedel som hypoklorit innehållande 0,1 % klor (1000 ppm)) efter användning.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

Oanvänt läkemedel och allt material som varit i kontakt med Hemgenix (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av läkemedelsavfall. Vårdgivare ska informeras om korrekt hantering av avfall från kontaminerad medicinsk utrustning i

samband med användning av Hemgenix.

Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med etranakogen-dezaparvovek måste saneras med ett lämpligt desinfektionsmedel med viricid aktivitet (t.ex. ett klorfrisättande desinfektionsmedel som hypoklorit innehållande 0,1 % klor (1000 ppm)) efter användning och därefter om möjligt autoklaveras.

BILAGA IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV DET VILLKORLIGA GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Villkorligt godkännande för försäljning**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av villkorligt godkännande för försäljning, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.