

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Hemgenix 1 x 10¹³ kopija genoma/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Etranakogen dezaparvovek je lijek za gensku terapiju koji izražava ljudski faktor koagulacije IX. Riječ je o vektoru koji se temelji na nereplicirajućem rekombinantnom adenoasociranom virusu serotipa 5 (AAV5) koji sadrži kodonski optimiziranu cDNA za ljudski faktor koagulacije IX, varijanta R338L (FIX-Padua) gena pod kontrolom promotora specifičnog za jetru (engl. *liver-specific promoter*, LP1).

Etranakogen dezaparvovek je dobiven u stanicama insekta tehnologijom rekombinantne DNA.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedan ml etranakogen dezaparvoveka sadrži 1 x 10¹³ kopija genoma (engl. *genome copies*, gc).

Jedna bočica sadrži volumen koji se može izvući od 10 ml koncentrata za otopinu za infuziju, koji sadrži ukupno 1 x 10¹⁴ kopija genoma.

Ukupan broj bočica u svakom pakiranju odgovara potrebnoj količini doziranja za pojedinog bolesnika, ovisno o tjelesnoj težini bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 6.5).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 35,2 mg natrija po bočici (3,52 mg/ml).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat)

Bezbojna, bistra otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hemgenix je indiciran za liječenje teške i umjereno teške hemofilije B (urođeni nedostatak faktora IX) u odraslih bolesnika bez anamneze inhibitora faktora IX.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika koji ima iskustva u liječenju hemofilije i/ili poremećaja krvarenja. Ovaj lijek treba primijeniti u okruženju gdje su osoblje i oprema odmah dostupni za liječenje reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Hemgenix se smije davati samo bolesnicima kojima je dokazana odsutnost inhibitora faktora IX. U slučaju pozitivnog rezultata testa na ljudske inhibitory faktora IX, potrebno je provesti ponovni test unutar približno 2 tjedna. Ako su i početni i ponovni rezultati testa pozitivni, bolesnik ne smije primati Hemgenix.

Također, prije primjene lijeka Hemgenix potrebno je provesti osnovno testiranje zdravlja jetre i procjenu već postojećeg titra neutralizirajućih anti-AAV5 protutijela (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Preporučena doza lijeka Hemgenix je jedna doza od 2×10^{13} gc/kg tjelesne težine, što odgovara 2 ml/kg tjelesne težine, primijenjena u obliku intravenske infuzije nakon razrjeđivanja otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) (vidjeti dio 4.2 u nastavku i dio 6.6).

Hemgenix se može primijeniti samo jednom.

Prekid profilakse s egzogenim ljudskim faktorom IX

Učinak etranakogen dezaparoveka može nastupiti unutar nekoliko tjedana nakon primjene doze (vidjeti dio 5.1). Stoga će možda biti potrebna hemostatska podrška egzogenim ljudskim faktorom IX tijekom prvih tjedana nakon infuzije etranakogen dezaparoveka kako bi se osigurala dovoljna pokrivenost faktorom IX za početne dane nakon liječenja. Preporučuje se praćenje aktivnosti faktora IX (npr. na tjednoj bazi tijekom 3 mjeseca) nakon primjene doze kako bi se pratio odgovor bolesnika na etranakogen dezaparovek.

Kad se za određivanje aktivnosti faktora IX u uzorcima krvi bolesnika koristi *in vitro* jednostupanjski test zgrušavanja krvi temeljen na aktiviranom parcijalnom tromboplastinskom vremenu (aPTV), na rezultate za aktivnost faktora IX u plazmi mogu utjecati i vrsta reagensa za određivanje aPTV-a i referentni standard koji se koristi u testu. To je osobito važno pri promjeni laboratorija i/ili reagensa koji se koriste u testu (vidjeti dio 4.4). Stoga se preporučuje korištenje istog testa i reagensa za praćenje aktivnosti faktora IX.

U slučaju da se ne postignu povišene razine aktivnosti faktora IX u plazmi, one su smanjene ili krvarenje nije pod kontrolom ili se vrati, preporučuje se testiranje inhibitora faktora IX nakon doziranja zajedno s ispitivanjem aktivnosti faktora IX.

Posebne populacije

Populacija starijih osoba

Ne preporučuju se prilagodbe doze u starijih bolesnika. Dostupni su ograničeni podaci u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje bubrežne funkcije

Ne preporučuju se prilagodbe doze u bolesnika s bilo kojom razinom oštećenja funkcije bubrega.

Sigurnost i djelotvornost etranakogen dezaparoveka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i u završnoj fazi bubrežne bolesti nisu ispitane (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuju se prilagodbe doze u bolesnika s poremećajima jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Sigurnost i djelotvornost etranakogen dezaparoveka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nisu ispitane. Etranakogen dezaparovek je kontraindiciran u bolesnika s akutnom ili nekontroliranom kroničnom infekcijom jetre ili u bolesnika s poznatom uznapredovalom fibrozom jetre ili cirozom (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se primjena ovog lijeka u bolesnika s drugim značajnim poremećajima jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Bolesnici s HIV infekcijom

Ne preporučuju se prilagodbe doze u HIV pozitivnih bolesnika. Dostupni su ograničeni podaci u bolesnika s kontroliranom infekcijom HIV-om.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost etranakogen dezaparoveka u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ispitivane. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Hemgenix se primjenjuje kao pojedinačna intravenska infuzija nakon razrjeđivanja potrebne doze otopinom natrijevog klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9 %). Etranakogen dezaparovek se ne smije primijeniti brzom niti bolusnom intravenskom injekcijom.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Brzina infuzije

Razrijeđeni lijek treba primjenjivati pri konstantnoj brzini infuzije od 500 ml/sat (8 ml/min).

- U slučaju infuzijske reakcije tijekom primjene, infuziju treba usporiti ili zaustaviti kako bi se osigurala podnošljivost u bolesnika. Ako se infuzija prekine, može se ponovno započeti manjom brzinom nakon što se infuzijska reakcija povuče (vidjeti dio 4.4).
- Ako je potrebno smanjiti brzinu infuzije ili prekinuti i ponovno započeti infuziju, otopinu etranakogen dezaparoveka treba primijeniti unutar roka valjanosti razrijeđenog etranakogen dezaparoveka, tj. unutar 24 sata nakon pripreme doze (vidjeti dio 6.3).

Za detaljne upute o pripremi, rukovanju i mjerama koje treba poduzeti u slučaju slučajnog izlaganja i zbrinjavanja lijeka Hemgenix, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Aktivne infekcije, bilo akutne ili nekontrolirane kronične.
- Bolesnici s poznatom značajnom fibrozom jetre ili cirozom (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Početak liječenja lijekom Hemgenix

Bolesnici sa postojećim protutijelima na kapsidu AAV5 vektora

Prije početka liječenja lijekom Hemgenix bolesnike treba procijeniti na titar postojećih neutralizirajućih anti-AAV5 protutijela.

Već postojeća neutralizirajuća anti-AAV5 protutijela s titrom iznad 1:678 mogu ometati ekspresiju transgena na željenim terapijskim razinama i tako smanjiti djelotvornost terapije lijekom Hemgenix.

Postoji ograničena količina podataka o bolesnicima s neutralizirajućim anti-AAV5 protutijelima s titrom iznad 1:678. U 1 bolesnika s postojećim titrom neutralizirajućih anti-AAV5 protutijela od 1:3212 u kliničkom ispitivanju nije primijećena ekspresija faktora IX i bilo je potrebno ponovno započeti s profilaksom egzogenim faktorom IX (vidjeti dio 5.1).

U kliničkim ispitivanjima s etranakogen dezaparvovekom, za podskupinu bolesnika s prethodno postojećim neutralizirajućim anti-AAV5 protutijelima do titra 1:678, srednje vrijednosti razine aktivnosti faktora IX bile su unutar istog raspona, ali brojačano niže u usporedbi s onima u podskupini bolesnika bez prethodno postojećih neutralizirajućih anti-AAV5 protutijela. Međutim, obje skupine bolesnika, sa i bez postojećih neutralizirajućih anti-AAV5 protutijela koja se mogu otkriti, pokazale su poboljšanu hemostatsku zaštitu u usporedbi sa standardnom profilaksom faktorom IX nakon primjene etranakogen dezaparvoveka (vidjeti dio 5.1).

Početna razina funkcije jetre

Prije početka liječenja lijekom Hemgenix potrebno je procijeniti jetrene transaminaze bolesnika te napraviti ultrazvuk jetre i elastografiju. To uključuje:

- Pretrage enzima (alanin aminotransferaza (ALT), aspartat aminotransferaza (AST), alkalna fosfataza (ALP) i ukupni bilirubin). Rezultati ALT pretraga ne smiju biti stariji od 3 mjeseca prije početka liječenja te ALT pretrage treba ponoviti barem jednom prije primjene lijeka Hemgenix kako bi se odredila početna razina ALT-a u bolesnika.
- Nalazi ultrazvuka jetre i elastografije ne smiju biti stariji od 6 mjeseci prije primjene lijeka Hemgenix.

U slučaju radioloških abnormalnosti jetre i/ili trajnog povišenja razine jetrenih enzima, preporučuje se razmotriti konzultaciju s hepatologom kako bi se procijenila podobnost za primjenu lijeka Hemgenix (vidjeti informacije o funkciji jetre i praćenju faktora IX u nastavku).

Reakcije povezane s infuzijom - tijekom ili nedugo nakon infuzije lijeka Hemgenix

Moguće su reakcije na infuziju, uključujući reakcije preosjetljivosti i anafilaksiju (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba pomno pratiti zbog reakcija na infuziju tijekom cijelog razdoblja primjene infuzije i najmanje 3 sata nakon završetka infuzije.

Treba se strogo pridržavati preporučene brzine infuzije navedene u dijelu 4.2 kako bi se osigurala podnošljivost bolesnika.

U slučaju sumnje na reakciju na infuziju potrebno je usporiti ili prekinuti infuziju (vidjeti dio 4.2). Na temelju kliničke prosudbe, može se razmotriti liječenje npr. kortikosteroidom ili antihistaminikom za zbrinjavanje reakcije na infuziju.

Praćenje nakon liječenja lijekom Hemgenix

Hepatoksičnost

Intravenska primjena AAV vektora usmjerenog na jetru može potencijalno dovesti do povišenja razine jetrenih transaminaza (transaminitisa). Pretpostavlja se da se transaminitis javlja zbog imunološki posredovane ozljede transduciranih hepatocita i može smanjiti terapijsku djelotvornost genske terapije.

U kliničkim ispitivanjima etranakogen dezaparvoveka opažena su prolazna, asimptomatska i pretežno blaga povišenja razine jetrenih transaminaza, najčešće u prva 3 mjeseca nakon primjene etranakogen dezaparvoveka. Ova povišenja transaminaza povukla su se spontano ili primjenom kortikosteroida (vidjeti dio 4.8).

Kako bi se smanjio rizik od moguće hepatotoksičnosti, potrebno je procijeniti jetrene transaminaze u bolesnika te prije liječenja napraviti ultrazvuk jetre i elastografiju (vidjeti dio 4.2). Nakon primjene lijeka Hemgenix, transaminaze treba pomno pratiti, npr. jednom tjedno tijekom najmanje 3 mjeseca. Potrebno je razmotriti primjenu kortikosteroida uz postupno smanjivanje doze u slučaju povećanja ALT-a iznad gornje granice normale ili na razinu dvostruko veću od početne razine bolesnika, te ispitivanje aktivnosti ljudskog faktora IX (vidjeti dio 4.4 „Praćenje funkcije jetre i faktora IX”). Preporučuje se redovito praćenje transaminaza u svih bolesnika u kojih su se razvila povišenja jetrenih enzima sve dok se jetreni enzimi ne vrate na početne vrijednosti.

Sigurnost etranakogen dezaparvoveka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, uključujući cirozu, teškom fibrozom jetre (npr. koja upućuje na ili je jednaka METAVIR [meta-analiza histoloških promjena

u virusnom hepatitisu] stadiju 3 bolesti ili rezultat elastografije jetre (FibroScan) ≥ 9 kPa) ili neliječenim hepatitisom B i C, nije ispitana (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Testovi faktora IX

Rezultati testova aktivnosti faktora IX manji su ako se mjere testom s kromogenim supstratom (engl. *chromogenic substrate assay*, CSA) u usporedbi s jednostupanjskim testom koagulacije (engl. *one-stage clotting assay*, OSA).

U kliničkim ispitivanjima, aktivnost faktora IX nakon primjene doze izmjerena CSA-om pokazala je niže vrijednosti te je srednja vrijednost omjera aktivnosti faktora IX prema CSA i OSA bila u rasponu od 0,408 do 0,547 (vidjeti dio 5.1).

Praćenje funkcije jetre i faktora IX

U prva 3 mjeseca nakon primjene lijeka Hemgenix, svrha praćenja jetre i faktora IX je otkrivanje povećanja ALT-a, što može biti popraćeno smanjenom aktivnošću faktora IX i može ukazivati na potrebu započinjanja liječenja kortikosteroidima (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8). Nakon prva 3 mjeseca primjene, praćenje jetre i faktora IX namijenjeno je rutinskoj procjeni zdravlja jetre i rizika od krvarenja.

Prije primjene lijeka Hemgenix potrebno je napraviti početnu procjenu zdravlja jetre (uključujući testove funkcije jetre unutar 3 mjeseca i nedavnu procjenu fibroze primjenom slikovne dijagnostike, kao što je ultrazvučna elastografija, ili laboratorijskih pretraga, unutar 6 mjeseci). Potrebno je razmisliti o obavljanju najmanje dva mjerenja ALT-a prije primjene ili upotrijebiti prosjek prethodnih mjerenja ALT-a (npr. unutar 4 mjeseca) radi utvrđivanja početne vrijednosti ALT-a u bolesnika. Preporučuje se procjenjivanje funkcije jetre primjenom multidisciplinarnog pristupa uz sudjelovanje hepatologa kako bi se praćenje prilagodilo individualnom stanju bolesnika.

Preporučuje se (gdje je moguće) koristiti isti laboratorij za testiranje funkcije jetre na početku mjerenja i praćenje tijekom vremena, osobito tijekom vremenskog roka za donošenje odluke o liječenju kortikosteroidima, kako bi se smanjio utjecaj međulaboratorijske varijabilnosti.

Nakon primjene potrebno je pratiti razine ALT-a i aktivnosti faktora IX u bolesnika u skladu s Tablicom 1. Kao pomoć u tumačenju rezultata ALT-a, uz praćenje vrijednosti ALT-a potrebno je pratiti i vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST) i kreatin fosfokinaze (CPK), kako bi se pomoglo isključiti druge uzroke povišenih vrijednosti ALT-a (uključujući potencijalno hepatotoksične lijekove ili tvari, konzumaciju alkohola ili intenzivno vježbanje). Na temelju povišenih vrijednosti ALT-a u bolesnika, liječenje kortikosteroidima može biti indicirano (vidjeti „Režim primjene kortikosteroida”). Preporučuje se tjedno praćenje, i kako je klinički indicirano, tijekom postupnog smanjivanja kortikosteroida.

Mora se osigurati dostupnost bolesnika za učestalo praćenje laboratorijskih parametara funkcije jetre i aktivnosti faktora IX nakon primjene.

Tablica 1: Praćenje funkcije jetre i aktivnosti faktora IX

	Mjerenja	Vremenski rok	Učestalost praćenja^a
Prije primjene	Testovi funkcije jetre	Unutar 3 mjeseca prije infuzije	Početna mjerenja
	Nedavna procjena fibroze	Unutar 6 mjeseci prije infuzije	
Nakon primjene	ALT ^b i aktivnost faktora IX	Prva 3 mjeseca	Tjedno

		Od 4. do 12. mjeseca (1. godina)	Svaka 3 mjeseca
		2. godina	<ul style="list-style-type: none"> • Svakih 6 mjeseci za bolesnike s razinama aktivnosti faktora IX > 5 IU/dl (vidjeti testove faktora IX) • Razmotriti češće praćenje u bolesnika s razinama aktivnosti faktora IX ≤ 5 IU/dl i razmotriti stabilnost razina faktora IX i dokaze krvarenja.
		Nakon 2. godine	<ul style="list-style-type: none"> • Svakih 12 mjeseci za bolesnike s razinama aktivnosti faktora IX > 5 IU/dl (vidjeti testove faktora IX) • Razmotriti češće praćenje u bolesnika s razinama aktivnosti faktora IX ≤ 5 IU/dl i razmotriti stabilnost razina faktora IX i dokaze krvarenja.

^a Preporučuje se tjedno praćenje ili kako je klinički indicirano tijekom postupnog smanjivanja kortikosteroida. Prilagodba učestalosti praćenja može biti također indicirana ovisno o individualnoj situaciji.

^b Praćenje ALT-a treba biti popraćeno praćenjem AST-a i CPK-a, kako bi se eliminirali drugi uzroci povišenih vrijednosti ALT-a (uključujući uzimanje potencijalno hepatotoksičnih lijekova ili tvari, konzumaciju alkohola ili intenzivno vježbanje).

Ako se bolesnik vrati na profilaktičku upotrebu koncentrata faktora IX/hemostatskih lijekova za kontrolu hemostaze, razmotrite praćenje i liječenje u skladu s uputama za te lijekove. Godišnji sistematski pregled trebao bi uključivati testove funkcije jetre.

Režim primjene kortikosteroida

Imunološki odgovor na kapsidni protein AAV5 pojaviti će se nakon primjene etranakogen dezaparoveka. To u nekim slučajevima može dovesti do povišenja jetrenih transaminaza (transaminitis) (vidjeti gore i dio 4.8). U slučaju povišenih razina ALT-A iznad gornje granice normale ili udvostručenja bolesnikove početne vrijednosti unutar prva 3 mjeseca nakon doze, treba razmotriti liječenje kortikosteroidima kako bi se oslabio imunološki odgovor, npr. počevši s peroralnim prednizolonom od 60 mg/dan ili prednizonom (vidjeti Tablicu 2).

Nadalje se preporučuje procjena mogućih alternativnih uzroka povišenja ALT-a, uključujući primjenu potencijalno hepatotoksičnih lijekova ili tvari, konzumaciju alkohola ili intenzivno vježbanje. Potrebno je razmotriti ponovno testiranje razina ALT-a unutar 24 do 48 sati i, ako je klinički indicirano, provođenje dodatnih testova kako bi se isključila druga etiologija.

Tablica 2. Preporučeno liječenje prednizolonom kao odgovor na povišene vrijednosti ALT-a:

Vremenski rok	Oralna doza prednizolona (mg/dan)*
Tjedan 1.	60
Tjedan 2.	40
Tjedan 3.	30
Tjedan 4.	30
Doza održavanja dok se razina ALT-a ne vrati na početnu razinu	20
Smanjivanje doze nakon postizanja početne razine	Smanjiti dnevnu dozu za 5 mg/tjedan

* Također se mogu koristiti lijekovi koji su ekvivalentni prednizolonu. U slučaju neuspješnog liječenja prednizolonom ili kontraindikacije može se razmotriti kombinirani režim imunosupresiva ili primjena druge imunosupresivne terapije (vidjeti dio 4.5). Preporučuje se multidisciplinarna konzultacija u kojoj sudjeluje hepatolog, kako bi se najbolje prilagodilo zamjensko liječenje za kortikosteroide i pratilo individualno stanje bolesnika.

Rizik od tromboembolijskih događaja

Bolesnici s hemofilijom B imaju, u usporedbi s općom populacijom, smanjen potencijal za tromboembolijske događaje (npr. plućna tromboembolija ili duboka venska tromboza) zbog urođenog nedostatka u kaskadi zgrušavanja krvi. Ublažavanje simptoma hemofilije B obnavljanjem aktivnosti faktora IX može izložiti bolesnike potencijalnom riziku od tromboembolije, kao što je primijećeno u općoj populaciji bez hemofilije.

U bolesnika s hemofilijom B s postojećim čimbenicima rizika za tromboembolijske događaje, kao što su anamneza kardiovaskularnih ili kardiometaboličkih bolesti, arterioskleroze, hipertenzije, dijabetesa ili uznapredovala dob, potencijalni rizik od trombogenosti može biti veći.

U kliničkim ispitivanjima etranakogen dezaparvoveka nisu prijavljeni tromboembolijski događaji povezani s liječenjem (vidjeti dio 5.1). Također, nisu opažene suprafiziološke razine aktivnosti faktora IX.

Kontracepcijske mjere u vezi s izlučivanjem transgenske DNA u spermi

Muškarce treba upoznati s potrebom primjene kontracepcijskih mjera za sebe ili svoje partnerice reproduktivne dobi (vidjeti dio 4.6).

Donacija krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici liječeni lijekom Hemgenix ne smiju donirati krv, organe, tkiva i stanice za transplantaciju. Te informacije nalaze se u kartici za bolesnika koja se mora dati bolesniku nakon liječenja.

Imunokompromitirani bolesnici

U klinička ispitivanja etranakogen dezaparvoveka nije bio uključen nijedan imunokompromitirani bolesnik, uključujući bolesnike podvrgnute imunosupresivnom liječenju unutar 30 dana prije infuzije etranakogen dezaparvoveka. Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka u tih bolesnika nisu ustanovljene. Primjena u imunokompromitiranih bolesnika temelji se na procjeni liječnika koji ga propisuje, uzimajući u obzir bolesnikovo opće zdravlje i mogućnost primjene kortikosteroida nakon liječenja etranakogen dezaparvovekom.

HIV pozitivni bolesnici

Dostupni su ograničeni klinički podaci u bolesnika s kontroliranom HIV infekcijom liječenih etranakogen dezaparvovekom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Sigurnost i djelotvornost u bolesnika s HIV infekcijom koja nije kontrolirana antivirusnom terapijom, kako je pokazano brojem CD4+ od $\leq 200/\mu\text{l}$, nisu ustanovljene u kliničkim ispitivanjima etranakogen dezaparoveka (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s aktivnim ili nekontroliranim kroničnim infekcijama

Nema kliničkih iskustava s primjenom etranakogen dezaparoveka u bolesnika s akutnim infekcijama (poput akutnih respiratornih infekcija ili akutnog hepatitisa) ili nekontroliranim kroničnim infekcijama (poput aktivnog kroničnog hepatitisa B). Moguće je da takve akutne ili nekontrolirane infekcije mogu utjecati na odgovor na Hemgenix i smanjiti njegovu djelotvornost i/ili uzrokovati nuspojave. Liječenje lijekom Hemgenix je kontraindicirano u bolesnika s takvim infekcijama (vidjeti dio 4.3). Ako postoje znakovi ili simptomi akutnih ili nekontroliranih kroničnih aktivnih infekcija, liječenje lijekom Hemgenix mora se odgoditi dok se infekcija ne povuče ili se ne stavi pod kontrolu.

Bolesnici s inhibitorima faktora IX, praćenje razvoja inhibitora faktora IX

Nema kliničkih iskustava s primjenom etranakogen dezaparoveka u bolesnika koji imaju ili su imali inhibitore faktora IX. Nije poznato utječu li takvi postojeći inhibitori faktora IX i u kojoj mjeri na sigurnost ili djelotvornost lijeka Hemgenix. Liječenje lijekom Hemgenix nije indicirano u bolesnika s anamnezom inhibitora faktora IX (vidjeti dio 4.1).

U kliničkim ispitivanjima etranakogen dezaparoveka na početku liječenja bolesnici nisu imali otkrivene inhibitore faktora IX, a stvaranje inhibitora etranakogen dezaparoveka nije bilo opaženo nakon liječenja (vidjeti dio 5.1).

Potrebno je pratiti razvoj inhibitora faktora IX nakon primjene lijeka Hemgenix u bolesnika putem odgovarajućih kliničkih promatranja i laboratorijskih pretraga.

Primjena koncentrata faktora IX ili hemostatika nakon liječenja etranakogen dezaparovekom

Nakon primjene etranakogen dezaparoveka:

- Moguće je koristiti koncentrate faktora IX/hemostatske lijekove u slučaju invazivnih postupaka, kirurških zahvata, trauma ili krvarenja, u skladu s važećim smjernicama za liječenje hemofilije i na temelju trenutnih razina aktivnosti faktora IX u bolesnika.
- Ako su bolesnikove razine aktivnosti faktora IX konstantno ispod 5 IU/dl, a bolesnik ima ponavljajuće epizode spontanog krvarenja, liječnici bi trebali razmotriti korištenje koncentrata faktora IX kako bi se takve epizode minimizirale, u skladu s važećim smjernicama za liječenje hemofilije. Ciljne zglobove treba liječiti u skladu s relevantnim smjernicama za liječenje.

Ponavljanje liječenja i utjecaj na druge terapije posredovane AAV-om

Još nije poznato može li se i pod kojim uvjetima ponoviti terapija lijekom Hemgenix te u kojoj mjeri križno reagirajuća protutijela mogu stupiti u interakciju s kapsidama AAV vektora korištenog u drugim genskim terapijama, utječući potencijalno na njihovu djelotvornost (vidjeti dio 4.4 iznad).

Rizik od zloćudne bolesti kao rezultat integracije vektora

Analiza mjesta integracije provedena je na uzorcima jetre jednog bolesnika liječenog lijekom Hemgenix u kliničkim ispitivanjima. Uzorci su prikupljeni jednu godinu nakon primanja doze. U svim uzorcima uočena je integracija vektora u ljudsku genomsku DNA.

Klinički značaj pojedinih integracijskih događaja do danas nije poznat, ali je prihvaćeno da pojedinačni integracijski događaj u ljudski genom može potencijalno doprinijeti riziku od zloćudne bolesti.

U kliničkim ispitivanjima nisu utvrđene zloćudne bolesti povezane s liječenjem etranakogen dezaparovekom (vidjeti dijelove 5.1 i 5.3). U slučaju pojave zloćudne bolesti, zdravstveni radnik koji liječi bolesnika dužan je kontaktirati nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet radi dobivanja uputa o prikupljanju bolesnikovih uzoraka za analizu potencijalne integracije vektora i mjesta integracije.

Preporučuje se da bolesnici s postojećim čimbenicima rizika za hepatocelularni karcinom (kao što su fibroza jetre, hepatitis C ili B, nealkoholna masna bolest jetre) prolaze redovite ultrazvučne preglede jetre i da se redovito nadziru zbog povišenja alfa-fetoproteina (npr. godišnje) tijekom najmanje 5 godina nakon primjene lijeka Hemgenix (vidjeti također dio 4.3).

Dugoročno praćenje

Očekuje se da će bolesnici biti uključeni u ispitivanje praćenja bolesnika s hemofilijom tijekom 15 godina, kako bi se potkrijepila dugoročna sigurnost i djelotvornost genske terapije lijekom Hemgenix.

Sadržaj natrija i kalija

Ovaj lijek sadrži 35,2 mg natrija po bočici, što odgovara 1,8 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po bočici, tj. zanemarive količine kalija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Prije primjene etranakogen dezaparoveka potrebno je pregledati lijekove koje bolesnik u tom trenutku koristi kako bi se utvrdilo treba li ih prilagoditi kako bi se spriječile očekivane interakcije opisane u ovom dijelu.

Nakon primjene etranakogen dezaparoveka, osobito tijekom prve godine, potrebno je pratiti istodobno uzimanje lijekova u bolesnika te procijeniti potrebu za promjenom istodobno primijenjenih lijekova na temelju zdravstvenog stanja i rizika za bolesnike. Kada se započne primjena novog lijeka, preporučuje se pomno praćenje razine ALT-a i aktivnosti faktora IX (npr. jednom tjedno do svaka 2 tjedna tijekom prvog mjeseca) kako bi se procijenili mogući učinci na obje razine.

Ispitivanja interakcija *in vivo* nisu provedena.

Hepatotoksični lijekovi ili tvari

Iskustvo s primjenom ovog lijeka u bolesnika koji primaju hepatotoksične lijekove ili koriste hepatotoksične tvari je ograničeno. Sigurnost i djelotvornost etranakogen dezaparoveka u tim okolnostima nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.4).

Prije primjene etranakogen dezaparoveka u bolesnika koji su primali potencijalno hepatotoksične lijekove ili u bolesnika koji koriste druge hepatotoksične tvari (uključujući alkohol, potencijalno hepatotoksične biljne lijekove i dodatke prehrani) te prilikom odlučivanja o prihvatljivosti tih tvari nakon liječenja etranakogen dezaparovekom, liječnici bi trebali razmotriti da oni mogu smanjiti djelotvornost etranakogen dezaparoveka i povećati rizik od ozbiljnijih jetrenih reakcija, osobito tijekom prve godine nakon primjene etranakogen dezaparoveka (vidjeti dio 4.4).

Interakcije s tvarima koje mogu smanjiti ili povećati koncentraciju kortikosteroida u plazmi

Tvari koje mogu smanjiti ili povećati koncentraciju kortikosteroida u plazmi (npr. lijekovi koji induciraju ili inhibiraju citokrom P450 3A4) mogu smanjiti djelotvornost režima primjene kortikosteroida ili povećati njihove nuspojave (vidjeti dio 4.4).

Cijepljenje

Prije infuzije etranakogen dezaparoveka, provjerite je li bolesnikov status cijepljenja ažuran. Raspored cijepljenja bolesnika možda će se morati prilagoditi kako bi se omogućila istodobna primjena imunomodulatorne terapije (vidjeti dio 4.4). Živa cjepiva se ne smiju davati bolesnicima tijekom primanja imunomodulatorne terapije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Nisu provedena posebna ispitivanja plodnosti/embriofetalna ispitivanja na životinjama kako bi se potvrdilo može li primjena u žena reproduktivne dobi i tijekom trudnoće biti štetna za novorođenče (teoretski rizik integracije virusnog vektora u fetusne stanice kroz vertikalni prijenos).

Nema dostupnih podataka za davanje preporuka o konkretnom trajanju primjene kontracepcijskih mjera u žena reproduktivne dobi. Stoga se Hemgenix ne preporučuje u žena reproduktivne dobi.

Kontracepcija nakon primjene u muškaraca

U kliničkim ispitivanjima, nakon primjene etranakogen dezaparoveka, u spermiji je privremeno utvrđena transgena DNA (vidjeti dio 5.2).

Tijekom 12 mjeseci nakon primjene etranakogen dezaparoveka liječeni bolesnici reproduktivne dobi i njihove partnerice reproduktivne dobi moraju spriječiti ili odgoditi trudnoću korištenjem učinkovite mehaničke metode kontracepcije.

Muškarci liječeni lijekom Hemgenix ne smiju donirati spermiju kako bi se smanjio potencijalni rizik od prijenosa na potomstvo (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća

Iskustvo s primjenom ovog lijeka tijekom trudnoće nije dostupno. Nisu provedena ispitivanja utjecaja lijeka Hemgenix na reprodukciju kod životinja. Nije poznato može li ovaj lijek naštetiti fetusu kod primjene u trudnica ili utjecati na reproduktivnu sposobnost. Hemgenix se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se etranakogen dezaparovek u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Hemgenix se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Djelovanje na mušku plodnost procijenjeno je na miševima. Nisu opaženi štetni učinci na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Infuzija etranakogen dezaparoveka može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Zbog mogućih nuspojava poput privremene omaglice, umora i glavobolje koje su zabilježene ubrzo nakon primjene etranakogen dezaparoveka, bolesnike treba savjetovati da budu oprezni tijekom upravljanja vozilima i rada sa strojevima sve dok nisu potpuno sigurni da ovaj lijek na njih nema štetan utjecaj (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u kliničkim ispitivanjima etranakogen dezaparoveka bile su glavobolja (vrlo često; 31,6 % bolesnika), povišene vrijednosti ALT-a (vrlo često; 22,8 % bolesnika), povišene vrijednosti AST-a (vrlo često; 17,5 % bolesnika) i bolest nalik gripi (vrlo često; 14 % bolesnika).

Tablični popis nuspojava

Tablica 3 prikazuje pregled nuspojava iz kliničkih ispitivanja etranakogen dezaparoveka u 57 bolesnika. Nuspojave su klasificirane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Nuspojave su unutar pojedinih kategorija učestalosti navedene u padajućem nizu prema učestalosti.

Tablica 3. Nuspojave iz kliničkih ispitivanja etranakogen dezaparoveka

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava (Preporučeni pojam)	Učestalost po bolesniku
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Vrlo često
	Omaglica	Često
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Bolest nalik gripi	Vrlo često
	Umor, malaksalost	Često
Pretrage	Povišena razina ALT-a, povišena razina AST-a, povišena razina C-reaktivnog proteina	Vrlo često
	Povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi, povišena razina bilirubina u krvi	Često
Ozljeda, trovanje i proceduralne komplikacije	Reakcija povezana s infuzijom (preosjetljivost, reakcija na mjestu infuzije, omaglica, svrbež oka, crvenilo, bol u gornjem dijelu abdomena, urtikarija, nelagoda u prsima, pireksija)	Vrlo često*

*Učestalost je rezultat udruženih reakcija povezanih s infuzijom sličnog medicinskog koncepta. Pojedinačne reakcije na infuziju javile su se u 1 do 2 ispitanika s čestom učestalošću (incidencija od 1,8 do 3,5 %).

Odstupanja u rezultatima testova funkcije jetre

Odstupanja u rezultatima testova funkcije jetre nakon primjene lijeka Hemgenix prikazana su u Tablici 4. Povećanja ALT-a su dodatno okarakterizirana jer mogu biti popraćena smanjenom aktivnošću faktora IX i mogu ukazivati na potrebu uvođenja liječenja kortikosteroidima (vidjeti dio 4.4).

Tablica 4. Odstupanja u rezultatima testova funkcije jetre u bolesnika koji su primili 2×10^{13} gc/kg etranakogen dezaparoveka u kliničkim ispitivanjima

Povećanje laboratorijskih parametara ^a	Broj bolesnika (%) N = 57
Povećanje ALT-a > GGN^b	23 (40,4 %)
> GGN – 3,0 x GGN ^c	17 (29,8 %)
> 3,0 – 5,0 x GGN ^d	1 (1,8 %)
> 5,0 – 20,0 x GGN ^e	1 (1,8 %)
Povećanje AST-a > GGN^b	24 (42,1 %)
> GGN – 3,0 x GGN ^c	19 (33,3 %)
> 3,0 – 5,0 x GGN ^d	4 (7,0 %)
Povećanje bilirubina > GGN^b	14 (24,6 %)
> GGN – 1,5 x GGN ^c	12 (21,1 %)

Kratice: GGN = gornja granica normale; CTCAE = Zajednički terminološki kriteriji za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

^aPrikazane su najviše vrijednosti CTCAE stupnjeva nakon doziranja

^bNisu svi bolesnici s laboratorijskim odstupanjima >GGN dosegli CTCAE stupanj 1 zbog povišenih početnih razina

^cCTCAE stupanj 1

^dCTCAE stupanj 2

^eCTCAE stupanj 3

Opis izabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom

U kliničkim ispitivanjima etranakogen dezaparvoveka opažene su blage do umjerene reakcije povezane s infuzijom u 7/57 (12,3 %) ispitanika. Infuzija je privremeno prekinuta u 3 bolesnika i nastavljena manjom brzinom infuzije nakon liječenja antihistaminicima i/ili kortikosteroidima. U 1 bolesnika infuzija je prekinuta i nije nastavljena (vidjeti dio 5.1).

Imunološki posredovani transaminitis

U kliničkim ispitivanjima, nuspojave povećanja razine ALT-a pojavile su se tijekom liječenja u 13/57 (22,8 %) bolesnika. Pojava povišenih vrijednosti ALT-a kretala se u rasponu od 22. do 787. dana nakon primjene doze. Devet od 13 bolesnika s povišenom vrijednosti ALT-a primilo je liječenje kortikosteroidima s postupnim smanjivanjem doze. Srednja vrijednost trajanja liječenja kortikosteroidima u tih bolesnika bila je 81,4 dana. Devet od 13 bolesnika s povišenom razinom ALT-a također su imali povišenu razinu AST-a. Sve nuspojave povišene razine ALT-a koje su se pojavile tijekom liječenja nisu bile ozbiljne i povukle su se unutar 3 do 127 dana.

Imunogeničnost

U kliničkim ispitivanjima etranakogen dezaparvoveka nije primijećen razvoj inhibitora faktora IX.

Očekivani trajni humoralni imunološki odgovor na infundiranu kapsidu AAV5 primijećen je u svih bolesnika liječenih etranakogen dezaparvovekom. Razine anti-AAV5 protutijela porasle su iznad gornje granice kvantifikacije od 1:8748 do 3. tjedna nakon doze i ostale su povišene iznad gornje granice kvantifikacije, izmjerene 24 mjeseca nakon doze.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o predoziranju etranakogen dezaparvovekom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: faktori zgrušavanja krvi, ATK oznaka: B02BD16

Mehanizam djelovanja

Etranakogen dezaparvovek je lijek za gensku terapiju namijenjen uvođenju kopije sekvence DNA koja kodira ljudski faktor IX u hepatocite kako bi se riješio osnovni uzrok bolesti hemofilije B. Etranakogen dezaparvovek sastoji se od kodonski optimizirane kodirajuće sekvence DNA Padua varijante s dobitkom funkcije ljudskog faktora IX (hFIXco-Padua), pod kontrolom LP1 promotora specifičnog za jetru, obloženog u nereplicirajućem rekombinantnom adenoasociranom virusnom vektoru serotipa 5 (AAV5) (vidjeti dio 2.1).

Nakon jednokratne intravenske infuzije, etranakogen dezaparvovek prvenstveno cilja na stanice jetre, gdje se vektorska DNA nalazi gotovo isključivo u episomalnom obliku (vidjeti dio 5.3 u nastavku). Nakon transdukcije, etranakogen dezaparvovek usmjerava dugoročnu ekspresiju proteina faktora IX-Padua specifičnu za jetru. Kao rezultat toga, etranakogen dezaparvovek djelomično ili potpuno ublažava nedostatak prokoagulantnog djelovanja cirkulirajućeg faktora IX u bolesnika s hemofilijom B.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost etranakogen dezaparoveka ocijenjena je u 2 prospektivna, otvorena ispitivanja s jednom dozom i jednom skupinom, u ispitivanju faze 2b provedenom u SAD-u i u multinacionalnom ispitivanju faze 3 provedenom u SAD-u, Ujedinjenom Kraljevstvu i EU-u. Oba ispitivanja uključivala su odrasle muške bolesnike (raspon tjelesne težine: 58 do 169 kg) s umjereno teškom ili teškom hemofilijom B ($\leq 2\%$ aktivnosti faktora IX; N=3 u fazi 2b i N=54 u fazi 3), koji su primili jednokratnu intravensku dozu etranakogen dezaparoveka od 2×10^{13} gc/kg tjelesne težine i ušli u razdoblje praćenja u trajanju od 5 godina.

U ključnom ispitivanju faze 3, ukupno je n=54 muških bolesnika, u dobi od 19 do 75 godina pri uključivanju (n=47 ≥ 18 i < 65 godina; n=7 ≥ 65 godina) s umjereno teškom ili teškom hemofilijom B završilo ≥ 6 -mesečnu uvodnu fazu promatranja sa standardnom rutinskom profilaksom faktora IX nakon čega su bolesnici primili jednu intravensku dozu etranakogen dezaparoveka. Redovito su se vršili kontrolni pregledi nakon liječenja, pri čemu je 53/54 bolesnika završilo najmanje 18 mjeseci praćenja. Jedan bolesnik, u dobi od 75 godina na probiru, umro je od kardiogenog šoka u 15. mjesecu nakon doze, što je događaj za koji je potvrđeno da nije povezan s liječenjem. Preostala 53/54 bolesnika nastavljaju s praćenjem tijekom perioda od 5 godina nakon doze. Od toga je 1 bolesnik primio djelomičnu dozu (10 %) etranakogen dezaparoveka zbog reakcije na infuziju tijekom infuzije. Svi bolesnici bili su na profilaktičkoj nadomjesnoj terapiji faktorom IX prije primjene etranakogen dezaparoveka. Već postojeća neutralizirajuća anti-AAV5 protutijela bila su prisutna u 21/54 (38,9 %) bolesnika na početku ispitivanja.

Primarni cilj djelotvornosti ispitivanja faze 3 bio je procijeniti smanjenje anualizirane stope krvarenja (engl. *annualised bleeding rate*, ABR) između 7. i 18. mjeseca nakon doze, tj. nakon uspostave stabilne ekspresije faktora IX do 6. mjeseca nakon doze, u usporedbi s promatranim uvodnim razdobljem. U tu svrhu razmotrene su sve epizode krvarenja, neovisno o procjeni ispitivača. Rezultati djelotvornosti pokazali su superiornost etranakogen dezaparoveka u odnosu na kontinuiranu rutinsku profilaksu faktorom IX (vidjeti Tablicu 5).

Tablica 5. Događaji krvarenja i anualizirane stope krvarenja

Broj	≥ 6 -mesečno uvodno razdoblje FAS (N=54)	7-18 mjeseci nakon doze FAS (N=54)	≥ 6 -mesečno uvodno razdoblje (N=53) ^{***}	7-18 mjeseci nakon doze (N=53) ^{***}
Broj bolesnika s krvarenjima	40 (74,1 %)	20 (37,0 %)	40 (75,5 %)	19 (35,8 %)
Broj bolesnika bez krvarenja	14 (25,9 %)	34 (63,0 %)	13 (24,5 %)	34 (64,2 %)
Broj svih događaja krvarenja	136	54	136	49
Broj bolesnik-godina za događaje krvarenja	33,12	49,78		
Prilagođeni* ABR** (95 % CI) za sva krvarenja	4,19 (3,22; 5,45)	1,51 (0,81; 2,82)	3,89 (2,93; 5,16)	1,07 (0,63; 1,82)
Smanjenje ABR-a (od uvoda do perioda nakon liječenja) Obostrani 95 % Wald CI Jednostrana vrijednost p ^{****}	-	64 % (36 %, 80 %) 0,0002		72 % (57 %, 83 %) p<0,0001
Broj bolesnika s teškim krvarenjem	10 (18,5 %)	7 (13 %)	-	-
Broj bolesnika s vrlo teškim krvarenjima	3 (5,6 %)	2 (3,7 %)	-	-
Prilagođeni ABR za spontana krvarenja Jednostrana vrijednost p	1,52	0,44 p=0,0034	-	-
Prilagođeni ABR za krvarenja u zglobovima	2,35	0,51	-	-

Jednstrana vrijednost p		p<0,0001		
Prilagođeni ABR za traumatska krvarenja	2,09	0,62	-	-
Jednstrana vrijednost p		p<0,0001		

Skraćenice: ABR = godišnja stopa krvarenja; FAS (engl. *full analysis set*) = potpuni set za analizu koji uključuje svih 54 doziranih bolesnika; CI = interval pouzdanosti

*Prilagođeni ABR: Prilagođeni ABR i usporedba ABR-a tijekom uvodnog razdoblja i nakon završetka liječenja procijenjena je statističkim modeliranjem (tj. iz ponovljenih mjera generaliziranih procjenom jednadžbi negativnog binomnog regresijskog modela koji se odnosi na upareni dizajn ispitivanja s pomaknutim parametrom uzimajući u obzir različita razdoblja prikupljanja. Razdoblje liječenja bilo je uključeno kao kategorička kovarijanta.)

**ABR je mjereno od 7. do 18. mjeseca nakon infuzije etranakogen dezaparoveka, osiguravajući da to razdoblje predstavlja ekspresiju faktora IX u stanju dinamičke ravnoteže iz transgena.

***Podaci o populaciji uključuju sve bolesnike koji su primili dozu osim jednog bolesnika s postojećim titrom neutralizirajućih anti-AAV5 protutijela od 1:3212 koji nije odgovorio na liječenje, tj. nije pokazao ekspresiju i aktivnost faktora IX nakon doze.

****Jednstrana vrijednost p $\leq 0,025$ nakon liječenja/tijekom uvodnog razdoblja < 1 smatrana je statistički značajnom.

Nakon jednokratne doze etranakogen dezaparoveka uočena su klinički značajna povećanja aktivnosti faktora IX, mjerena jednostupanjskim (aPTT) testom (vidjeti Tablicu 6). Aktivnost faktora IX također je mjerena kromogenim testom, a rezultati su bili niži u usporedbi s rezultatima jednostupanjskog (aPTT) testa sa srednjom vrijednosti omjera aktivnosti faktora IX u kromogenom i jednostupanjskom testu u rasponu od 0,408 do 0,547 od 6. do 24. mjeseca nakon doze.

Tablica 6. Nekontaminirana aktivnost² faktora IX u 6., 12., 18. i 24. mjesecu (FAS; jednostupanjski (aPTT) test)

	Početna vrijednost ¹ (N=54) ²	6 mjeseci nakon doze (N=51) ²	12 mjeseci nakon doze (N=50) ²	18 mjeseci nakon doze (N=50) ²	24 mjeseci nakon doze ⁵ (N=50) ²
Srednja vrijednost % (SD)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,40)	36,66 (18,96)
Medijan % (min., maks.)	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)
Promjena u odnosu na početne vrijednosti	n.p.	36,18 (2,432)	38,81 (2,442)	34,31 (2,444)	34,13 (2,325)
Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (LS) (SE) ³					
95 % CI		31,41; 40,95	34,01; 43,60	29,52; 39,11	29,57; 38,69
Jednstrana vrijednost p ⁴		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001

Kratice: aPTT = aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme; CI = interval pouzdanosti; FAS = potpuni set za analizu koji uključuje svih 54 doziranih bolesnika; LS = metoda najmanjih kvadrata; max = maksimalni; min = minimalni; n.p. = nije primjenjivo; SD = standardna devijacija; SE = standardna pogreška.

¹Početna vrijednost: početna aktivnost faktora IX imputirana je na temelju anamneze ispitanika o težini hemofilije B dokumentirane u test listi. Ako je ispitanik zabilježio teški nedostatak faktora IX (razina faktora IX u plazmi < 1 %), imputirana početna razina aktivnosti faktora IX je bila je 1 %. Ako je ispitanik zabilježio umjereno teški nedostatak faktora IX (razina faktora IX u plazmi ≥ 1 % i ≤ 2 %), imputirana početna razina aktivnosti faktora IX bila je 2 %.

²Nekontaminirani: uzorci krvi prikupljeni unutar 5 poluvijekova primjene egzogenog faktora IX bili su isključeni. Datum i vrijeme primjene egzogenog faktora IX i uzimanje uzorka krvi razmatrani su pri određivanju kontaminacije. Bolesnicima bez nekontaminiranih središnjih laboratorijskih vrijednosti nakon liječenja zabilježena je promjena u odnosu na početne vrijednosti jednaka nuli za ovu analizu, a vrijednosti nakon početka ispitivanja bile su jednake početnoj vrijednosti. Početna vrijednost faktora IX imputirana je na temelju anamneze bolesnika

o težini hemofilije B dokumentirane u test listi. FAS je uključivao 1 bolesnika koji je primio samo 10 % planirane doze, 1 bolesnika koji je umro u 15. mjesecu nakon primjene doze zbog nepovezane prateće bolesti, 1 bolesnika s titrom prethodno postojećih neutralizirajućih anti-AAV5 protutijela 1:3212 koji nije odgovorio na liječenje i 1 bolesnika s kontaminacijom egzogenim faktorom IX. Prema tome, podaci o ispitanicima uključivali su 54 do 50 bolesnika s nekontaminiranim uzorcima.

³Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE): srednja vrijednost ponovljenih općenitih linearnih miješanih modela s vizitom kao kategoričkom kovarijantom.

⁴Jednostrana vrijednost $p \leq 0,025$ nakon liječenja iznad početne vrijednosti smatrana je statistički značajnom.

⁵Za 24. mjesec podaci su se temeljili na ad-hoc analizi, a vrijednost p nije prilagođena za višestrukost.

Početak ekspresije proteina faktora IX nakon doze bio je prepoznatljiv od prvog nekontaminiranog mjerenja u 3. tjednu. Općenito, iako varijabilniji, kinetički profil proteina faktora IX tijekom razdoblja nakon liječenja slijedio je trend sličan aktivnosti faktora IX.

Analiza trajanja aktivnosti faktora IX pokazala je stabilne razine faktora IX od 6 do 24 mjeseca. Analiza trajanja pokazala je sličan trend aktivnosti faktora IX nakon doziranja etranakogen dezaparvoveka kao i kod prethodnika, rAAV5-hFIX genske terapije koja je kodirala divlji tip ljudskog faktora IX u prethodnom kliničkom ispitivanju, koje je pokazalo stabilnu aktivnost faktora IX od 6 mjeseci do 5 godina nakon doziranja (vidjeti dio 5.3).

Iako je primijećena ukupno manja brojučana srednja vrijednost aktivnosti faktora IX u bolesnika s postojećim neutralizirajućim anti-AAV5 protutijelima, nije utvrđena klinički značajna korelacija između već postojećeg titra anti-AAV5 protutijela u bolesnika i njihove aktivnosti faktora IX 18 mjeseci nakon doze (vidjeti Tablicu 7). U 1 bolesnika s titrom od 1:3212 za postojeća anti-AAV5 protutijela pri probiru nije primijećen odgovor na liječenje etranakogen dezaparvovekom, bez ekspresije i aktivnosti faktora IX.

Tablica 7. Razine aktivnosti endogenog faktora IX nakon primjene doze u bolesnika s postojećim neutralizirajućim anti-AAV5 protutijelima ili bez njih (FAS; jednostupanjski (aPTT) test)

	Broj bolesnika	Srednja vrijednost aktivnosti faktora IX (%) (SD)	Medijan aktivnosti faktora IX (%) (min., maks.)	Promjena u odnosu na početne vrijednosti		
				Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE) [†]	95 % CI	Jednostrana vrijednost p
S postojećim neutralizirajućim anti-AAV5 protutijelima						
Početna vrijednost	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0; 2,0)	n.p.	n.p.	n.p.
6. mjesec	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2; 90,4)	30,79 (3,827)	23,26; 38,32	<0,0001
12. mjesec	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5; 73,6)	31,59 (3,847)	24,02; 39,16	<0,0001
18. mjesec	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3; 57,9)	26,83 (3,854)	19,24; 34,41	<0,0001
24. mjesec	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1; 88,3)	28,35 (3,928)	20,62; 36,08	<0,0001
Bez postojećih neutralizirajućih anti-AAV5 protutijela						
Početna vrijednost	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0; 2,0)	n.p.	n.p.	n.p.
6. mjesec	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4; 97,1)	39,46 (3,172)	33,23; 45,69	<0,0001
12. mjesec	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9; 113,0)	43,07 (3,176)	36,83; 49,31	<0,0001
18. mjesec	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5; 122,9)	38,72 (3,172)	32,49; 44,95	<0,0001
24. mjesec	33	38,55 (19,19)	35,40 (4,7; 99,2)	37,40 (2,933)	31,64; 43,16	<0,0001

Skraćenice: FAS = potpuni set za analizu koji uključuje svih 54 doziranih bolesnika; aPTT = aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme; CI = interval pouzdanosti; LS = metoda najmanjih kvadrata; max = maksimalni; min = minimalni; n.p. = nije primjenjivo; SD = standardna devijacija; SE = standardna pogreška.

†Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (SE): dobivena ponovljenim općenitim linearnim miješanim modelima s vizitom kao kategoričkom kovarijantom.

Ispitivanje je također pokazalo superiornost etranakogen dezaparoveka 18 mjeseci nakon doze u odnosu na rutinsku profilaksu egzogenim faktorom IX tijekom uvodnog razdoblja (vidjeti Tablicu 8). ABR za epizode krvarenja liječene faktorom IX tijekom 7. do 18. mjeseca nakon primjene doze smanjen je za 77 % (vidjeti Tablicu 5).

Tablica 8. Anualizirane stope krvarenja za epizode krvarenja liječene faktorom IX

	≥6-mjesečno uvodno razdoblje FAS (N=54)	7-18 mjeseci nakon doze FAS (N=54)
Broj bolesnika s krvarenjima liječenim faktorom IX	37/54 (68,5 %)	15/54 (27,8 %)
Broj krvarenja liječenih faktorom IX	118	30
Prilagođeni ABR (95 % CI) za krvarenja liječena faktorom IX	3,65 (2,82; 4,74)	0,84 (0,41; 1,73)
Omjer ABR-a za krvarenja liječena faktorom IX (nakon liječenja do uvodnog razdoblja) Obostrani 95 % Wald CI Jednostrana vrijednost p	-	0,23 (0,12; 0,46) p<0,0001
Prilagođeni ABR (95 % CI) za spontana krvarenja liječena faktorom IX	1,34 (0,87; 2,06)	0,45 (0,15; 1,39)
ABR omjer za spontana krvarenja liječena faktorom IX (nakon liječenja do uvodnog razdoblja) Obostrani 95 % Wald CI Jednostrana vrijednost p	-	0,34 (0,11; 1,00) p= 0,0254
Prilagođeni ABR (95 % CI) za krvarenja u zglobovima liječena faktorom IX	2,13 (1,58; 2,88)	0,44 (0,19; 1,00)
Omjer ABR-a za krvarenja u zglobovima liječena faktorom IX (nakon liječenja do uvodnog razdoblja) Obostrani 95 % Wald CI Jednostrana vrijednost p	-	0,20 (0,09; 0,45) p<0,0001

Skraćenice: ABR = godišnja stopa krvarenja; FAS = potpuni set za analizu koji uključuje svih 54 doziranih bolesnika; CI = interval pouzdanosti

Srednja vrijednost potrošnje nadomjesne terapije faktorom IX značajno se smanjila za 248 825,0 IU/godišnje po bolesniku (98,42 %; jednostrana vrijednost p< 0,0001) između 7. i 18. mjeseca te za 248 392,6 IU/godišnje po bolesniku (96,52 %; jednostrana vrijednost p< 0,0001) između 7. i 24. mjeseca nakon liječenja etranakogen dezaparovekom u usporedbi sa standardnom rutinskom profilaksom faktorom IX tijekom uvodnog razdoblja liječenja. Od 21. dana do 7. mjeseca pa do 24. mjeseca, 52 od 54 (96,3 %) liječenih bolesnika nije primalo kontinuiranu rutinsku profilaksu faktorom IX.

Ukupno, slični rezultati primijećeni su 24 mjeseca nakon primjene doze u ispitivanju faze 3. Napominje se, niti u jednog bolesnika nisu uočeni dokazi prisutnosti neutralizirajućih inhibitora faktora IX dobivenog od etranakogen dezaparoveka tijekom 2 godine nakon doze. Također, niti jedan od 3 bolesnika uključena u ispitivanje faze 2b nije pokazao znakove neutralizirajućih inhibitora tijekom razdoblja od 3 godine nakon doze. Ta 3 bolesnika pokazala su klinički značajna povećanja aktivnosti

faktora IX i prekinula su rutinsku nadomjesnu profilaksu faktorom IX tijekom razdoblja od 3 godine nakon doze.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Hemgenix u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju hemofilije B (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija, biotransformacija i eliminacija

Očekuje se da će protein faktora IX dobiven iz etranakogen dezaparoveka proizveden u jetri proći sličnu distribuciju i kataboličke puteve kao endogeni nativni protein faktora IX u osoba bez nedostatka faktora IX (vidjeti dio 5.1).

Klinička farmakokinetika izlučivanja virusa

Farmakokinetika izlučivanja bila je okarakterizirana nakon primjene etranakogen dezaparoveka, primjenom osjetljivog testa lančane reakcije polimerazom (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) za otkrivanje sekvenci vektorske DNA u uzorcima krvi i sperme. Ovaj je test osjetljiv na transgenu DNA, uključujući i fragmente degradirane DNA. Test ne pokazuje je li DNA prisutna u kapsidi vektora, u stanicama ili u tekućoj fazi matriksa (npr. u krvnoj plazmi, sjemenoj tekućini) ili je li prisutan netaknut vektor.

U ispitivanju faze 3, u krvi (n = 53/54) i spermi (n = 42/54) primijećena je mjerljiva koncentracija vektorske DNA s vršnom koncentracijom vektorske DNA u medijanu vremena (T_{max}) od 4 sata nakon doze, odnosno nakon 42 dana. Srednje vrijednosti vršne koncentracije bile su $2,2 \times 10^{10}$ kopija/ml u krvi i $3,8 \times 10^5$ kopija/ml u spermi. Nakon dosezanja maksimalne vrijednosti u matriksu, koncentracija transgene DNA postojano opada. Negativan status izlučivanja u bolesnika definiran je kao 3 uzastopna uzorka s koncentracijom vektorske DNA ispod granice detekcije. Primjenom ove definicije, ukupno 56 % (30/54) bolesnika postiglo je odsutnost vektorske DNA iz krvi i 69 % (37/54) iz sperme do 24. mjeseca. Medijan vremena do izostanka izlučivanja bio je 52,3 tjedna u krvi i 45,8 tjedana u spermi 24 mjeseca nakon doze. Nekoliko ispitanika nije dalo potreban broj uzoraka krvi i sperme kako bi procijenio status izlučivanja u skladu s definicijom. S obzirom na rezultate izlučivanja dobivene iz 2 konačna uzastopna uzorka, 24 mjeseca nakon doze utvrđena je odsutnost vektorske DNA u krvi i spermi u ukupno 40/54 (74 %), odnosno 47/54 (87 %) bolesnika.

Farmakokinetika kod posebnih populacija

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U ispitivanju faze 3, većina (n=45) bolesnika imala je normalnu funkciju bubrega (klirens kreatinina (CLCr) = ≥ 90 ml/min definiran Cockcroft-Gaultovom jednadžbom), 7 bolesnika imalo je blago oštećenje funkcije bubrega (CLCr = 60 do 89 ml/min), a 1 bolesnik umjereno oštećenje funkcije bubrega (CLCr = 30 do 59 ml/min).

Nisu uočene klinički značajne razlike u aktivnosti faktora IX između tih bolesnika.

Etranakogen dezaparovek nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CLCr = 15 do 29 ml/min) ili završnim stadijem bolesti bubrega (CLCr <15 ml/min).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U ispitivanju faze 3, bolesnici s različitim stupnjem steatoze jetre na početku ispitivanja nisu pokazali klinički značajne razlike u razini aktivnosti faktora IX.

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre i uznapredovalom fibrozom nisu ispitivani (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opća toksičnost

Neklinička ispitivanja započela su s lijekom za gensku terapiju koji koristi rekombinantni adenoasocirani virusni vektor serotipa 5 (AAV5) koji izražava divlji tip ljudskog koagulacijskog faktora IX (rAAV5-hFIX). Etranakogen dezaparovek (rAAV5-hFIX-Padua) je naknadno razvijen iz rAAV5-hFIX uvođenjem 2 nukleotidne promjene transgena za ljudski faktor IX, čime je generirana prirodno prisutna Padua varijanta faktora IX, koja pokazuje značajno povećanu aktivnost (vidjeti dio 5.1).

Razina bez opaženih štetnih učinaka (NOAEL) opažena je pri 9×10^{13} gc/kg tjelesne težine u primatima osim čovjeka, što je približno 5 puta više od doze etranakogen dezaparoveka u ljudi od 2×10^{13} gc/kg tjelesne težine.

Biodistribucija etranakogen dezaparoveka i njegovog prethodnika, genske terapije ljudskim divljim tipom faktora IX, procijenjena je u miševima i primatima koji nisu čovjek nakon intravenske primjene (vidjeti dio 5.3). Preferencijalna distribucija u jetru ovisna o dozi potvrđena je za oba vektora i njihovu transgensku ekspresiju.

Genotoksičnost

Genotoksični i reproduktivni rizici procijenjeni su s rAAV5-hFIX-om. Analiza mjesta integracije u genomskoj DNA domaćina provedena je na tkivu jetre miševa i primata osim čovjeka, kojima je ubrizgan rAAV5-hFIX do doze od $2,3 \times 10^{14}$ gc/kg tjelesne težine, što odgovara približno 10 puta većoj dozi od kliničke doze u ljudi.

Dobivene rAAV5-hFIX sekvence vektorske DNA predstavljale su gotovo isključivo episomalne oblike koji nisu bili integrirani u DNA domaćina. Preostala niska razina integrirane rAAV5-hFIX DNA raspodijeljena je kroz genom domaćina bez preferirane integracije u gene povezane s posredovanjem maligne transformacije u ljudi (vidjeti dio 4.4 Rizik od zloćudne bolesti kao rezultat vektorske integracije).

Kancerogenost

Nije provedeno ispitivanje kancerogenosti etranakogen dezaparoveka.

Iako za davanje odgovora o tumorogenom i kancerogenom potencijalu etranakogen dezaparoveka u ljudi ne postoji potpuno odgovarajući životinjski model, toksikološki podaci ne upućuju na zabrinutost za tumorogenost.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Nisu provedena posebna ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti, uključujući embrifetalne procjene i procjene plodnosti s etranakogen dezaparovekom, budući da muškarci čine većinu populacije bolesnika koji se liječe lijekom Hemgenix. Rizik od prijenosa na potomstvo nakon primjene $2,3 \times 10^{14}$ gc/kg tjelesne težine rAAV5-hFIX, tj. doze približno 10 puta veće od preporučene za ljude, procijenjen je u miševa. Primjena rAAV5-hFIX rezultirala je otkrivanjem vektorske DNA u reproduktivnim organima i spermi muških životinja. Međutim, nakon parenja ovih miševa s prethodno neliječenim ženjkama životinja 6 dana nakon primjene, rAAV5-hFIX vektorska DNA nije otkrivena ni u ženskom reproduktivnom tkivu ni u potomstvu, što ukazuje na izostanak očinskog prijenosa na potomstvo.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Saharoza
Polisorbat 20
Kalijev klorid
Kalijev fosfat
Natrijev klorid
Natrijev fosfat
Kloridna kiselina (za podešavanje pH vrijednosti)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

24 mjeseci

Nakon razrjeđivanja

Nakon razrjeđivanja otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju (vidjeti dio 6.6), Hemgenix se može čuvati na temperaturi od 15 °C - 25 °C u infuzijskoj vrećici zaštićenoj od svjetlosti. Međutim, primjena doze etranakogen dezaparoveka u bolesnika mora se završiti unutar 24 sata nakon pripreme doze.

Stabilnost nakon razrjeđivanja utvrđena je za vrećice za infuziju od kopolimera polietilen/polipropilen (PE/PP) koje ne sadrže polivinilklorid (PVC) s otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Razrijediti prije uporabe.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10 ml otopine u staklenoj bočici tipa I s čepom (klorobutilna guma), aluminijskim zatvaračem s *flip-off* kapicom.

Hemgenix je dostupan u bočici koja sadrži 10 ml.

Ukupan broj bočica u svakom gotovom pakiranju odgovara zahtjevu za doziranje pojedinog bolesnika, ovisno o tjelesnoj težini, a iskazan je na pakiranju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Mjere koje treba poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme (GMO).

Tijekom pripreme i primjene etranakogen dezaparoveka potrebno je nositi zaštitnu radnu opremu, uključujući rukavice, zaštitne naočale, zaštitnu odjeću i maske.

Priprema etranakogen dezaparoveka prije primjene

1. Primijeniti aseptičke tehnike tijekom pripreme i primjene etranakogen dezaparoveka.
2. Bočice etranakogen dezaparoveka upotrijebiti samo jedanput (bočice za jednokratnu uporabu).
3. Provjerite potrebnu dozu etranakogen dezaparoveka na temelju tjelesne težine bolesnika. Ukupan broj bočica u svakom pakiranju odgovara potrebnoj količini doziranja za pojedinog bolesnika, ovisno o tjelesnoj težini bolesnika.
4. Etranakogen dezaparovek mora se razrijediti otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) prije primjene.
 - Izvucite volumen izračunate doze lijeka Hemgenix (u ml) iz vrećice za infuziju od 500 ml s otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %). Volumen koji treba izvući ovisit će o tjelesnoj težini bolesnika.
 - o Za bolesnike tjelesne težine <120 kg, izvucite volumen otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) koji odgovara ukupnoj dozi lijeka Hemgenix (u ml) iz jedne vrećice za infuziju od 500 ml.
 - o Za bolesnike tjelesne težine ≥120 kg, izvucite volumen otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) koji odgovara ukupnoj dozi lijeka Hemgenix (u ml) iz dvije vrećice za infuziju od 500 ml, izvlačenjem polovice tog volumena iz svake od dvije vrećice za infuziju od 500 ml.
 - Zatim dodajte potrebnu dozu etranakogen dezaparoveka u infuzijsku vrećicu kako bi se ukupni volumen u svakoj infuzijskoj vrećici vratio na 500 ml.
5. Dodajte dozu lijeka Hemgenix izravno u otopinu natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %). Nemojte dodavati dozu lijeka Hemgenix u zrak u infuzijskoj vrećici tijekom razrjeđivanja.
6. Najmanje 3 puta lagano preokrenite vrećice za infuziju kako biste pomiješali otopinu i osigurali ravnomjernu raspodjelu razrijeđenog lijeka.
7. Kako biste izbjegli pjenjenje:
 - Nemojte tresti bočicu(e) etranakogen dezaparoveka i pripremljenu(e) vrećicu(e) za infuziju.
 - Tijekom pripreme etranakogen dezaparoveka nemojte koristiti igle s filtrom.
8. Kako bi se smanjio rizik od izlijevanja i/ili stvaranja aerosola, infuzijske vrećice treba spojiti na infuzijsku cijev napunjenu sterilnom otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %).
9. Infuzijsku cijev napunjenu sterilnom otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju treba prije primjene spojiti na glavnu intravensku infuzijsku liniju također napunjenu sterilnom otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.
10. Koristite samo otopinu natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) jer stabilnost etranakogen dezaparoveka nije utvrđena s drugim otopinama i otapalima.
11. Nemojte primjenjivati razrijeđenu otopinu etranakogen dezaparoveka istom intravenskom linijom s drugim lijekovima.
12. Nemojte koristiti centralni venski kateter ili priključak.

Primjena

13. Prije primjene, etranakogen dezaparovek treba vizualno pregledati. Razrijeđen etranakogen dezaparovek mora biti bistra i bezbojna otopina. Ako su u infuzijskoj vrećici vidljive čestice, zamućenje ili promjena boje, nemojte primjenjivati etranakogen dezaparovek.
14. Nakon razrjeđivanja iskoristiti lijek što je prije moguće. Ne smije se prekoračiti vrijeme čuvanja razrijeđenog lijeka navedeno u dijelu 6.3.
15. Koristite ugrađeni (linijski) filter od 0,2 µm izrađen od polietersulfona (PES).
16. Razrijeđena otopina etranakogen dezaparoveka mora se primijeniti u perifernu venu zasebnom intravenskom infuzijskom cijevi kroz periferni venski kateter.
17. Otopinu etranakogen dezaparoveka treba primijeniti pažljivo držeći se brzine infuzije preporučene u dijelu 4.2. Primjenu treba dovršiti unutar ≤24 sata nakon pripreme doze (vidjeti dio 4.2).
18. Nakon infuzije cijelog sadržaja infuzijske vrećice, infuzijska cijev se mora isprati istom brzinom infuzije s otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) kako bi se osiguralo da je etranakogen dezaparovek u potpunosti primijenjen.

Mjere koje treba poduzeti u slučaju slučajne izloženosti

U slučaju slučajnog izlaganja potrebno je slijediti nacionalne smjernice za farmaceutski otpad.

- U slučaju slučajnog izlaganja očiju, odmah isperite oči vodom tijekom najmanje 15 minuta. Nemojte koristiti otopinu alkohola.
- U slučaju slučajnog izlaganja ubodom igle, potaknite krvarenje rane i dobro operite područje injekcije sapunom i vodom.
- U slučaju slučajnog izlaganja kože, zahvaćeno područje mora se temeljito očistiti sapunom i vodom tijekom najmanje 15 minuta. Nemojte koristiti otopinu alkohola.
- U slučaju slučajnog udisanja, premjestite osobu na svjež zrak.
- U slučaju slučajnog oralnog izlaganja, obilno isperite usta vodom.
- U svakom slučaju naknadno potražite liječničku pomoć.

Radne površine i materijali koji su potencijalno bili u kontaktu s etranakogen dezaparvovekom moraju se dekontaminirati odgovarajućim virucidnim sredstvima za dezinfekciju (npr. dezinficijens koji oslobađa klor poput hipoklorita koji sadrži 0,1 % raspoloživog klora (1000 ppm)) nakon uporabe.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti za zbrinjavanje lijeka

Neiskorišteni lijek i materijali za jednokratnu uporabu koji su možda došli u kontakt s lijekom Hemgenix (kruti i tekući otpad) moraju se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjericama za farmaceutski otpad. Njegovatelje treba savjetovati o pravilnom rukovanju otpadnim tvarima koje nastaju iz kontaminiranih medicinskih pomoćnih tvari tijekom primjene lijeka Hemgenix.

Radne površine i materijali koji su potencijalno bili u kontaktu s etranakogen dezaparvovekom moraju se dekontaminirati odgovarajućim virucidnim sredstvima za dezinfekciju (npr. dezinficijens koji oslobađa klor poput hipoklorita koji sadrži 0,1 % raspoloživog klora (1000 ppm)) i autoklavirati, ako je moguće, nakon uporabe.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1715/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. veljače 2023.
Datum posljednje obnove odobrenja: 07. prosinca 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Hemgenix u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora potvrditi sadržaj i oblik edukacijskih materijala pri nadležnom državnom tijelu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da su u svim državama članicama u kojima se lijek Hemgenix stavlja u promet svi zdravstveni radnici i bolesnici/njegovatelji za koje se očekuje da će propisivati, primjenjivati ili nadzirati primjenu lijeka Hemgenix opremljeni ili imaju pristup sljedećim edukativnim paketima. Kako bi se osiguralo razumijevanje predloženih mjera za umanjivanje rizika od strane liječnika i bolesnika, ovi dokumenti bit će prevedeni na lokalni jezik:

- Edukativni materijal za liječnike
- Paket informacija za bolesnike

Edukativni materijal za liječnike sadrži:

- Vodič za zdravstvene radnike;
- Sažetak opisa svojstava lijeka;
- Vodič za bolesnika/njegovatelja;
- Karticu za bolesnika.

Paket informacija za bolesnika sadrži:

- Vodič za bolesnika/njegovatelja;
- Karticu za bolesnika;
- Uputu o lijeku

Ključne poruke vodiča za zdravstvene radnike:

- Obavijestiti bolesnika o važnom utvrđenom riziku od hepatotoksičnosti i važnim potencijalnim rizicima horizontalnog prijenosa i prijenosa na potomstvo, razvoja inhibitora faktora IX, zloćudne bolesti povezane s integracijom vektorskih genoma i tromboembolije te detaljima o tome kako se ti rizici mogu minimizirati.
- Prije donošenja odluke o liječenju, zdravstveni radnik mora s bolesnikom raspraviti o rizicima, koristima i neizvjesnostima koje su povezane s lijekom Hemgenix kada lijek Hemgenix predstavlja kao opciju liječenja, uključujući informacije da:
 - Primjena lijeka Hemgenix zahtijevat će u nekim slučajevima istodobnu primjenu kortikosteroida za liječenje oštećenja jetre koje ovaj lijek može izazvati. To zahtijeva primjereno praćenje funkcije jetre bolesnika i izbjegavanje istodobne primjene hepatotoksičnih lijekova ili tvari, kako bi se minimizirali rizici od hepatotoksičnosti i potencijalno smanjenog terapijskog učinka lijeka Hemgenix.
 - Visoka razina već postojećih neutralizirajućih anti-AAV5 protutijela može smanjiti djelotvornost terapije lijekom Hemgenix; bolesnike treba procijeniti na titar postojećih neutralizirajućih anti-AAV5 protutijela prije početka liječenja lijekom Hemgenix.
 - Postoji mogućnost da bolesnik ne reagira na liječenje lijekom Hemgenix. Bolesnici koji ne reagiraju na liječenje i dalje su izloženi dugoročnim rizicima.
 - Dugoročni učinak liječenja ne može se predvidjeti.
 - Nema planova za ponovnu primjenu lijeka za bolesnike bez odgovora ili s gubitkom odgovora.
 - Bolesnici se trebaju testirati na inhibitore faktora IX kako bi se pratilo razvojem inhibitora faktora IX.
 - Važnost upisa bolesnika u registar za praćenje dugoročnih učinaka.
 - Zdravstveni radnik treba dati bolesniku vodič za bolesnika i karticu za bolesnika

Ključne poruke vodiča za bolesnika/njegovatelja:

- Važnost potpunog razumijevanja koristi i rizika liječenja lijekom Hemgenix, što je poznato, a što još nije poznato o dugoročnim učincima, u odnosu na sigurnost i djelotvornost.
- Stoga prije donošenja odluke o početku terapije liječnik s bolesnikom treba razgovarati o sljedećem:
 - Hemgenix će u nekim slučajevima zahtijevati liječenje kortikosteroidima kako bi se prevladalo oštećenje jetre koje ovaj lijek može uzrokovati te će liječnik osigurati da su bolesnici uvijek dostupni za redovite krvne pretrage kako bi se provjerio odgovor na Hemgenix i procijenilo zdravlje jetre. Bolesnici moraju obavijestiti zdravstvenog radnika o trenutnom korištenju kortikosteroida ili drugih imunosupresivnih lijekova. Ako bolesnik ne smije uzimati kortikosteroide, liječnik može preporučiti zamjenske lijekove za zbrinjavanje problema s jetrom.

- Da postojeći visoki imunitet na vektor može smanjiti djelotvornost terapije lijekom Hemgenix; bolesnike treba procijeniti na titar postojećih neutralizirajućih anti-AAV5 protutijela prije liječenja lijekom Hemgenix
- Da neće svi bolesnici imati koristi od liječenja lijekom Hemgenix; bolesnici koji ne reagiraju na liječenje i dalje su izloženi dugoročnim rizicima.
- Pojednostosti o tome kako se važni potencijalni rizici horizontalnog prijenosa i prijenosa na potomstvo, razvoja inhibitora faktora IX, zloćudne bolesti povezane s integracijom vektorskih genoma i tromboembolije mogu prepoznati i minimizirati redovitim praćenjem prema preporuci liječnika, uključujući da:
 - Bolesnik treba odmah potražiti liječnički savjet u slučaju simptoma koji upućuju na tromboembolijski događaj.
 - Bolesnici reproduktivnog potencijala ili njihove partnerice trebaju koristiti mehaničke metode kontracepcije godinu dana nakon primjene lijeka Hemgenix.
 - Da Hemgenix ima komponentu virusnog vektora i može se povezati s povećanim rizikom od razvoja zloćudnog tumora. Potrebno je redovito praćenje jetre tijekom najmanje 5 godina nakon liječenja Hemgenixom u bolesnika s postojećim čimbenicima rizika za hepatocelularni karcinom.
 - Bolesnik ne smije donirati krv, spermiju ili organe, tkiva i stanice za transplantaciju.
- Bolesnici će dobiti karticu za bolesnika koju moraju pokazati svakom liječniku ili medicinskoj sestri pri svakom liječničkom pregledu
- Važnost sudjelovanja u registru bolesnika zbog dugoročnog praćenja u trajanju od 15 godina.

Ključne poruke kartice za bolesnika:

- Ovom se karticom obavještava zdravstvene radnike da je bolesnik primio Hemgenix za hemofiliju B.
- Bolesnik mora pokazati karticu za bolesnika liječniku ili medicinskoj sestri pri svakom posjetu.
- Bolesnik mora zatražiti liječničku pomoć za sve simptome koji upućuju na tromboembolijski događaj.
- Bolesnik mora raditi redovite krvne pretrage i preglede prema uputama liječnika.
- Kartica mora upozoriti zdravstvene radnike da je bolesnik možda na terapiji kortikosteroidima radi minimizacije rizika od hepatotoksičnosti uzrokovane lijekom Hemgenix.
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
U svrhu dodatnog opisivanja dugoročne djelotvornosti i sigurnosti etranakogen dezaparvoveka u odraslih bolesnika s teškom i umjereno teškom hemofilijom B (urođeni nedostatak faktora IX) bez anamneze inhibitora faktora IX, nositelj odobrenja mora dostaviti završno izvješće o analizi ispitivanja iz registra, u skladu s dogovorenim planom ispitivanja.	31. prosinca 2044.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a stavku 4. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
U svrhu potvrde djelotvornosti i sigurnosti etranakogen dezaparoveka u odraslih bolesnika s teškom i umjereno teškom hemofilijom B (urođeni nedostatak faktora IX) bez anamneze inhibitora faktora IX, nositelj odobrenja mora dostaviti konačne rezultate uključujući 5-godišnje praćenje ključnog ispitivanja CT-AMT-061-01.	30. lipnja 2024.
U svrhu potvrde djelotvornosti i sigurnosti etranakogen dezaparoveka u odraslih bolesnika s teškom i umjereno teškom hemofilijom B (urođeni nedostatak faktora IX) bez anamneze inhibitora faktora IX, nositelj odobrenja mora dostaviti konačne rezultate (5 godina podataka) ključnog ispitivanja CT-AMT-061-02 s 54 ispitanika.	31. listopada 2025.
U svrhu potvrde djelotvornosti i sigurnosti etranakogen dezaparoveka u odraslih bolesnika s teškom i umjereno teškom hemofilijom B (urođeni nedostatak faktora IX) bez anamneze inhibitora faktora IX, bez obzira na početni titar anti-AAV5 neutralizirajućih protutijela, nositelj odobrenja mora dostaviti privremeno izvješće o analizi jednogodišnjeg praćenja nakon uključivanja prvih 50 ispitanika u ispitivanje CSL222_4001.	31. prosinca 2026.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Hemgenix 1 x 10¹³ kopija genoma/ml koncentrat za otopinu za infuziju
etranakogen dezaparvovek

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml etranakogen dezaparvoveka sadrži 1 x 10¹³ kopija genoma.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, polisorbit 20, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat, kloridna kiselina (za podešavanje pH vrijednosti), voda za injekcije. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

Bočica od 10 ml x (broj bočica za doziranje bolesniku)

Pakiranje specifično za bolesnika koje sadrži dovoljnu količinu bočica za doziranje pojedinog bolesnika

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERA ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE OPREZA ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme.
Zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama za farmaceutski otpad.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1715/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Hemgenix 1×10^{13} kopija genoma/ml sterilni koncentrat
etranakogen dezaparvovek
Intravenska primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Hemgenix 1 x 10¹³ kopija genoma/ml koncentrat za otopinu za infuziju etranakogen dezaparvovek

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Vaš liječnik će Vam dati karticu za bolesnika. Pažljivo ju pročitajte i slijedite upute.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Hemgenix i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Hemgenix
3. Kako primjenjivati Hemgenix
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Hemgenix
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Hemgenix i za što se koristi

Što je Hemgenix i za što se koristi

Hemgenix je lijek za gensku terapiju koji sadrži djelatnu tvar etranakogen dezaparvovek. Lijek za gensku terapiju djeluje tako što isporučuje gen u tijelo kako bi se ispravio genetski nedostatak.

Hemgenix se koristi za liječenje teške i umjereno teške hemofilije B (urođeni nedostatak faktora IX) u odraslih osoba koje trenutno nemaju i nisu imale inhibitore (neutralizirajuća protutijela) protiv proteina faktora IX.

Osobe s hemofilijom B rađaju se s izmijenjenim oblikom gena potrebnog za stvaranje faktora IX, bitnog proteina potrebnog za zgrušavanje krvi i zaustavljanje krvarenja. Osobe s hemofilijom B imaju nedovoljne razine faktora IX i sklone su epizodama unutarnjeg ili vanjskog krvarenja.

Kako Hemgenix djeluje

Djelatna tvar u lijeku Hemgenix temelji se na virusu koji ne uzrokuje bolest u ljudi. Ovaj virus je izmijenjen tako da se ne može širiti u tijelu, ali može isporučiti kopiju gena faktora IX u stanice jetre. To omogućuje jetri stvaranje proteina faktora IX i povećava razine djelatnog faktora IX u krvi. To pomaže da se krv zgrušava na normalniji način i sprječava krvarenje ili smanjuje epizode krvarenja.

2. Što morate znati prije nego primite Hemgenix

Hemgenix se ne smije primijeniti

- Ako ste alergični na etranakogen dezaparvovek ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

- Ako imate aktivnu akutnu (kratkotrajnu) infekciju ili kroničnu (dugotrajnu) infekciju koja nije kontrolirana lijekovima koje uzimate.
- Ako Vaša jetra ne radi ispravno zbog uznapredovale fibroze jetre (ožiljci na tkivu i zadebljanje) ili ciroze (ožiljci zbog dugotrajnog oštećenja jetre).

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas ili ako niste sigurni u nešto od navedenog, obratite se svom liječniku prije nego primite Hemgenix.

Upozorenja i mjere opreza

Prije liječenja lijekom Hemgenix

Liječnik će provesti nekoliko pretraga **prije** početka liječenja lijekom Hemgenix.

Krvne pretrage na protutijela

Liječnik će provesti krvne pretrage kako bi provjerio postoje li određena protutijela (proteini) prije liječenja lijekom Hemgenix, uključujući:

- Krvne pretrage za provjeru prisutnosti protutijela u krvi usmjerenih protiv proteina ljudskog faktora IX (inhibitora faktora IX).
Ako ste pozitivni na ova protutijela, drugi test će se provesti za otprilike 2 tjedna. Ako su i početni i ponovni rezultati testa pozitivni, neće se započeti primjena lijeka Hemgenix.
- Moguće krvne pretrage za provjeru količine protutijela u krvi usmjerenih protiv vrste virusa koji se koristi za stvaranje lijeka Hemgenix.

Zdravlje jetre

Kako bi odlučio je li ovaj lijek prikladan za Vas, liječnik će provjeriti zdravlje Vaše jetre prije nego započnete liječenje lijekom Hemgenix i obaviti:

- Krvne pretrage za provjeru razine jetrenih enzima u krvi
- Ultrazvuk jetre
- Elastografija za provjeru ožiljaka ili zadebljanja jetre.

Tijekom ili neposredno nakon infuzije lijeka Hemgenix

Liječnik će Vas nadzirati **tijekom ili neposredno nakon** infuzije lijeka Hemgenix.

Reakcije povezane s infuzijom

Nuspojave povezane s infuzijom mogu se pojaviti tijekom ili kratko nakon dobivanja infuzije lijeka Hemgenix (drip, infuzija kap po kap). Liječnik će Vas pratiti tijekom infuzije lijeka Hemgenix i najmanje 3 sata nakon što primite Hemgenix.

- Simptomi tih nuspojava navedeni su u dijelu 4 "Moguće nuspojave". **Odmah** obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako osjetite ove ili bilo koje druge simptome tijekom ili neposredno nakon infuzije.
- Ovisno o Vašim simptomima, infuzija se može usporiti ili prekinuti. U slučaju prekida infuzije, ona se može ponovno započeti manjom brzinom, nakon povlačenja reakcije na infuziju. Liječnik također može razmotriti trebate li primiti kortikosteroide (npr. prednizolon ili prednizon) kako bi pomogli pri zbrinjavanju reakcije na infuziju.

Nakon primjene lijeka Hemgenix

Nakon liječenja lijekom Hemgenix, liječnik će nastaviti pratiti Vaše zdravlje. **Važno** je da razgovarate o **rasporedu tih krvnih pretraga** sa svojim liječnikom kako bi se mogle obavljati onako kada budu potrebne.

Jetreni enzimi

Hemgenix će izazvati odgovor unutar imunološkog sustava koji može dovesti do povećane razine određenih jetrenih enzima u krvi koji se nazivaju transaminaze (transaminitis). Liječnik će redovito pratiti Vaše razine jetrenih enzima kako bi se osiguralo da lijek ispravno djeluje:

- Tijekom prvih 3 mjeseca nakon što primite lijek Hemgenix, jednom tjedno ćete obavljati krvne pretrage kako bi se pratile razine jetrenih enzima.
 - U slučaju povećanja jetrenih enzima, možda ćete imati češće krvne pretrage kako bi se provjerile razine jetrenih enzima, sve dok se ne vrate u normalu. Možda ćete morati uzimati i drugi lijek (kortikosteroide) za liječenje tih nuspojava.
 - Vaš liječnik također može provesti dodatne pretrage kako bi isključio druge uzroke povećanja jetrenih enzima, uz savjetovanje s liječnikom koji ima iskustva s bolestima jetre.
- Liječnik će ponavljati pretrage jetrenih enzima svaka tri mjeseca od 4. mjeseca do jedne godine nakon primanja lijeka Hemgenix u svrhu praćenja zdravlja Vaše jetre. U drugoj godini nakon primanja lijeka Hemgenix, liječnik će pratiti jetrene enzime svakih šest mjeseci. Nakon druge godine, liječnik će provjeravati jetrene enzime godišnje najmanje 5 godina nakon primanja lijeka Hemgenix.

Razine faktora IX

Vaš će liječnik redovito provjeravati Vaše razine faktora IX kako bi provjerio uspješnost liječenja lijekom Hemgenix.

- Tijekom prvih 3 mjeseca nakon što primite lijek Hemgenix, jednom tjedno ćete obavljati krvne pretrage kako bi se pratile razine faktora IX.
- Liječnik će ponavljati ove pretrage svaka tri mjeseca od 4. mjeseca do 1 godine nakon primanja lijeka Hemgenix kako bi nastavio provjeravati Vašu razinu faktora IX. U drugoj godini nakon primanja lijeka Hemgenix, liječnik će provjeravati Vašu razinu faktora IX svakih šest mjeseci. Nakon toga, liječnik će ih provjeravati godišnje najmanje 5 godina nakon primanja lijeka Hemgenix.
- U slučaju povećanja jetrenih enzima ili ako ćete morati uzimati drugi lijek (npr. kortikosteroide), morat ćete češće obavljati krvne pretrage kako biste provjerili razine faktora IX, sve dok se Vaši jetreni enzimi ne vrate u normalu ili prestanete uzimati dodatni lijek.

Primjena drugih terapija za hemofiliju

Nakon primjene lijeka Hemgenix, posavjetujte se sa svojim liječnikom je li potrebno i kada prestati s primjenom drugih terapija za hemofiliju te napravite plan liječenja u slučaju kirurških zahvata, traume, krvarenja ili bilo kojeg drugog postupka koji bi mogao povećati rizik od krvarenja. Vrlo je važno nastaviti s praćenjem i posjetima liječniku kako biste utvrdili potrebu uzimanja druge terapije za liječenje hemofilije.

Nenormalno zgrušavanje krvi (tromboembolijski događaji)

Nakon liječenja lijekom Hemgenix, razina proteina faktora IX može se povećati. U nekih bolesnika može se povećati na razine iznad normalnog raspona tijekom određenog vremenskog razdoblja.

- Izrazito povišene razine faktora IX mogu uzrokovati nenormalno zgrušavanje krvi, povećavajući rizik od nastanka krvnih ugrušaka, kao što je u plućima (plućna tromboembolija) ili u krvnim žilama noge (venska ili arterijska tromboza). Ovaj teorijski rizik je nizak zbog Vašeg urođenog nedostatka u kaskadi zgrušavanja u usporedbi sa zdravim ispitanicima.
- Možete biti izloženi riziku od pojačanog zgrušavanja krvi, ako imate postojeće probleme sa srcem i krvnim žilama (npr. anamneza bolesti srca (kardiovaskularne bolesti), debelih i krutih arterija (arterioskleroze), visokog krvnog tlaka (hipertenzije), ako ste dijabetičar ili stariji od 50 godina.

- Vaš liječnik će redovito nadzirati Vašu krv zbog mogućih odstupanja u razinama faktora IX, osobito ako nastavite primati rutinsku profilaksu faktorom IX (nadmjesna terapija faktorom IX) nakon primjene lijeka Hemgenix (pogledajte također dio 3 „Kako primjenjivati Hemgenix“).
- Odmah se posavjetujte s liječnikom ako primijetite znakove pojačanog zgrušavanja krvi, kao što su iznenadna bol u prsima, nedostatak zraka, iznenadna slabost mišića, gubitak osjeta i/ili ravnoteže, smanjena pozornost, poteškoće u govoru ili oticanje jedne ili obje noge.

Izbjegavanje doniranja krvi i doniranja za transplantacije

Djelatna tvar u lijeku Hemgenix može se privremeno izlučivati putem krvi, sperme, majčinog mlijeka ili tjelesnog otpada, što se naziva proces izlučivanja (pogledajte također dio 2 „Trudnoća, dojenje i plodnost“).

Kako biste osigurali da osobe bez hemofilije B ne budu izložene DNA lijeka Hemgenix tijekom procesa izlučivanja u Vašem tijelu i/ili spermi, nećete smjeti donirati krv, spermu ili organe, tkiva i stanice za transplantaciju nakon što ste liječeni lijekom Hemgenix.

Imunokompromitirani bolesnici ili bolesnici zaraženi HIV-om ili drugom infekcijom

Ako imate problema s imunološkim sustavom (imunokompromitirani ste), podvrgavate se ili ćete se podvrgnuti liječenju koje suzbija imunološki sustav ili ste zaraženi HIV-om ili nekom drugom novom ili nedavnom infekcijom, liječnik će odlučiti hoćete li moći primiti Hemgenix.

Neutralizirajuća protutijela protiv proteina faktora IX (inhibitori faktora IX)

Neutralizirajuća protutijela protiv proteina faktora IX mogu zaustaviti pravilno djelovanje lijeka Hemgenix. Vaš liječnik može provjeriti postojanje tih protutijela u krvi, ako se krvarenja ne mogu dovesti pod kontrolu ili ako se vrate nakon primjene lijeka Hemgenix (pogledajte također dio 3 „Kako primjenjivati Hemgenix“).

Ponovno primanje genske terapije u budućnosti

Nakon što primite Hemgenix, Vaš imunološki sustav će stvarati protutijela na ovojnici vektora adenoasociranog virusa (engl. *adeno-associated virus*, AAV). Još nije poznato može li se i pod kojim uvjetima terapija lijekom Hemgenix ponoviti. Također još uvijek nije poznato može li i pod kojim uvjetima biti moguća naknadna primjena druge genske terapije.

Rizik od zloćudne bolesti potencijalno povezan s lijekom Hemgenix

- Hemgenix će ući u stanice jetre, a postoji i mogućnost da će se umetnuti i u DNA stanica jetre ili drugih tjelesnih stanica. Posljedica toga je da lijek Hemgenix može doprinijeti u riziku od nastanka raka, npr. rak jetre (hepatocelularni karcinom). Premda do sad nema dokaza iz kliničkih ispitivanja, to ostaje moguće zbog prirode lijeka. Stoga o tome morate razgovarati s liječnikom.
- Ako ste bolesnik s postojećim čimbenicima rizika za hepatocelularni karcinom (npr. imate fibrozu jetre (ožiljke i zadebljanje jetre) ili hepatitis B, hepatitis C, masnu jetru (nealkoholna masna bolest jetre) ili pretjerano pijete alkohol), liječnik će redovito (npr. godišnje) pratiti dugoročno zdravlje Vaše jetre najmanje 5 godina nakon primjene lijeka Hemgenix i provoditi sljedeće pretrage:
 - Godišnji ultrazvuk jetre i
 - Godišnja krvna pretraga za provjeru povećanja razine tzv. alfa-fetoproteina.
- Nakon liječenja lijekom Hemgenix, od Vas će se očekivati da se priključite u ispitivanje praćenja koje će pomoći u ispitivanju dugotrajne sigurnosti liječenja tijekom narednih 15 godina, učinkovitosti liječenja i svih nuspojava koje mogu biti povezane s liječenjem. U slučaju raka, Vaš

liječnik može uzeti uzorak Vašeg raka (biopsija) kako bi provjerio je li Hemgenix umetnut u staničnu DNA.

Djeca i adolescenti

Hemgenix nije ispitivan u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Hemgenix

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ako koristite lijek za koji je poznato da oštećuje jetru (hepatotoksični lijekovi), Vaš liječnik može odlučiti da morate prestati uzimati taj lijek kako biste mogli primati Hemgenix.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Nema podataka o primjeni lijeka Hemgenix u žena s hemofilijom B.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primite Hemgenix.

- Liječenje lijekom Hemgenix ne preporučuje se u žena koje mogu zatrudnjeti. Još nije poznato može li se Hemgenix sigurno primjenjivati u tih bolesnica jer učinci na trudnoću i nerođeno dijete nisu poznati.
- Hemgenix se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Nije poznato može li ovaj lijek naškoditi Vašem nerođenom djetetu, ako ga primjenjujete tijekom trudnoće.
- Hemgenix se ne smije primjenjivati tijekom dojenja. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Korištenje kontracepcije i izbjegavanje trudnoće partnerice na određeno vrijeme

Nakon što se muški bolesnik liječi lijekom Hemgenix, bolesnik i svaka partnerica moraju izbjegavati trudnoću tijekom 12 mjeseci. Trebate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije (npr. mehaničke metode kontracepcije kao što su kondom ili dijafragma). Time se sprječava teoretski rizik da se gen faktora IX iz očeve terapije lijekom Hemgenix prenosi na dijete s nepoznatim posljedicama. Iz istog razloga, muški bolesnici ne smiju donirati sperm. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome koje su metode kontracepcije prikladne.

Upravljanje vozilima i strojevima

Hemgenix zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon infuzije lijeka Hemgenix opaženi su privremena omaglica, umor i glavobolje. Ako osjetite ovakav učinak lijeka, budite oprezni sve dok niste sigurni da lijek Hemgenix ne utječe negativno na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. O ovome razgovarajte sa svojim liječnikom.

Hemgenix sadrži natrij i kalij

- Lijek sadrži 35,2 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske/stolne soli) u jednoj bočici. To odgovara 1,8 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.
- Ovaj lijek sadrži kalij, manje od 1 mmol (39 mg) po bočici, tj. zanemarive količine kalija.

3. Kako primjenjivati Hemgenix

Hemgenix će Vam se dati u bolničkom okruženju pod vodstvom iskusnog liječnika obučenog za liječenje Vašeg stanja, hemofilije B.

Liječenje lijekom Hemgenix primijenit će Vam se **samo jednom**, sporom infuzijom (kapanjem) u venu. Infuzija obično traje 1 do 2 sata.

Liječnik će odrediti točnu dozu za Vas, na temelju Vaše tjelesne težine.

Prekid liječenja egzogenim faktorom IX

- Može proći nekoliko tjedana prije primjetnog poboljšanja kontrole krvarenja nakon infuzije lijeka Hemgenix i postoji mogućnost nastavljanja nadomjesne terapije egzogenim faktorom IX tijekom prvih tjedana nakon infuzije lijeka Hemgenix.
- Liječnik će Vam redovito kontrolirati razinu aktivnosti faktora IX u krvi, tj. tjedno tijekom najmanje prva 3 mjeseca, a nakon toga u redovitim razmacima, te odlučiti je li potrebno i kada primiti, smanjiti ili prekinuti liječenje egzogenim faktorom IX (pogledajte dio 2).

Ako imate bilo kakvih pitanja o primjeni lijeka Hemgenix, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Sljedeće nuspojave opažene su u kliničkim ispitivanjima lijeka Hemgenix.

Vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 bolesnika)

- Glavobolja
- Povišene razine jetrenih enzima u krvi (povišena razina alanin aminotransferaze)
- Povišene razine jetrenih enzima u krvi (povišena razina aspartat aminotransferaze)
- Bolest nalik gripi
- Povišene razine C-reaktivnog proteina, pokazatelja upale
- Reakcija povezana s infuzijom (alergijske reakcije (preosjetljivost), reakcija na mjestu infuzije, omaglica, svrbež oka (pruritus), crvenilo kože (navale crvenila), bol u gornjem dijelu trbuha, osip koji svrbi (koprivnjača), nelagoda u prsnom košu i vrućica)

Često (može se javiti u do 1 na 10 bolesnika)

- Omaglica
- Mučnina
- Iscrpljenost (umor)
- Opće loše stanje (malaksalost)
- Povišene razine bilirubina u krvi, žute tvari koja nastaje razgradnjom crvenih krvnih stanica
- Povišene razine kreatin fosfokinaze u krvi, enzima (proteina) koji se nalazi uglavnom u srcu, mozgu i skeletnim mišićima

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Hemgenix

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima.

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake „EXP“.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Bočice čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Razrijediti prije uporabe.

Nakon razrjeđivanja otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %), Hemgenix se može čuvati na temperaturi od 15 °C do 25 °C u infuzijskoj vrećici zaštićenoj od svjetlosti do 24 sata nakon pripreme doze.

Nemojte upotrebljavati ovaj lijek ako prije primjene uočite čestice u tekućini, zamućenost ili promjenu boje.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Hemgenix sadrži

- Djelatna tvar je etranakogen dezaparvovek. Jedan ml etranakogen dezaparvoveka sadrži 1×10^{13} kopija genoma (gc)/ml.
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su saharoza, polisorbit 20, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat, kloridna kiselina (za podešavanje pH vrijednosti), voda za injekcije (pogledajte također dio 2 „Hemgenix sadrži natrij i kalij“).

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme.

Kako Hemgenix izgleda i sadržaj pakiranja

Hemgenix je koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Hemgenix je bistra, bezbojna otopina.

Hemgenix je dostupan u bočici koja sadrži 10 ml etranakogen dezaparvoveka.

Ukupan broj bočica u svakom pakiranju odgovara zahtjevu za doziranje pojedinog bolesnika, ovisno o tjelesnoj težini, a iskazan je na pakiranju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 AB
Tel: +46 8 544 966 70

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

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 Slovakia 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 ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

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

Latvija
CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva
CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Ova je uputa zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Važno: Prije primjene pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka.

Mjere koje treba poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane organizme (GMO).

Tijekom pripreme i primjene etranakogen dezaparoveka potrebno je nositi zaštitnu radnu opremu, uključujući rukavice, zaštitne naočale, zaštitnu odjeću i maske.

Priprema etranakogen dezaparoveka prije primjene

1. Primijeniti aseptičke tehnike tijekom pripreme i primjene etranakogen dezaparoveka.
2. Bočice etranakogen dezaparoveka upotrijebiti samo jedanput (bočice za jednokratnu uporabu).
3. Provjerite potrebnu dozu etranakogen dezaparoveka na temelju tjelesne težine bolesnika. Ukupan broj bočica u svakom pakiranju odgovara potrebnoj količini doziranja za pojedinog bolesnika, ovisno o tjelesnoj težini bolesnika.
4. Etranakogen dezaparovek mora se razrijediti otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) prije primjene.
 - Izvucite volumen izračunate doze lijeka Hemgenix (u ml) iz vrećice za infuziju od 500 ml s otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %). Volumen koji treba izvući ovisi o tjelesnoj težini bolesnika.
 - o Za bolesnike tjelesne težine <120 kg, izvucite volumen otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) koji odgovara ukupnoj dozi lijeka Hemgenix (u ml) iz jedne vrećice za infuziju od 500 ml.
 - o Za bolesnike tjelesne težine ≥120 kg, izvucite volumen otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) koji odgovara ukupnoj dozi lijeka Hemgenix (u ml) iz dvije vrećice za infuziju od 500 ml, izvlačenjem polovice tog volumena iz svake od dvije vrećice za infuziju od 500 ml.
 - Zatim dodajte potrebnu dozu lijeka Hemgenix u infuzijsku vrećicu kako bi se ukupni volumen u svakoj infuzijskoj vrećici vratio na 500 ml.

5. Dodajte dozu lijeka Hemgenix izravno u otopinu natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %). Nemojte dodavati dozu lijeka Hemgenix u zrak u infuzijskoj vrećici tijekom razrjeđivanja.
6. Najmanje 3 puta lagano preokrenite vrećice za infuziju kako biste pomiješali otopinu i osigurali ravnomjernu raspodjelu razrijeđenog lijeka.
7. Kako biste izbjegli pjenjenje:
 - Nemojte tresti bočicu(e) etranakogen dezaparoveka i pripremljenu(e) vrećicu(e) za infuziju.
 - Tijekom pripreme etranakogen dezaparoveka nemojte koristiti igle s filtrom.
8. Kako bi se smanjio rizik od izlivanja i/ili stvaranja aerosola, infuzijske vrećice treba spojiti na infuzijsku cijev napunjenu sterilnom otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %).
9. Infuzijsku cijev napunjenu sterilnom otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju treba prije primjene spojiti na glavnu intravensku infuzijsku liniju također napunjenu sterilnom otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.
10. Koristite samo otopinu natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) jer stabilnost etranakogen dezaparoveka nije utvrđena s drugim otopinama i otapalima.
11. Nemojte primjenjivati razrijeđenu otopinu etranakogen dezaparoveka istom intravenskom linijom s drugim lijekovima.
12. Nemojte koristiti centralni venski kateter ili priključak.

Primjena

13. Prije primjene, etranakogen dezaparovek treba vizualno pregledati. Razrijeđen etranakogen dezaparovek mora biti bistra i bezbojna otopina. Ako su u infuzijskoj vrećici vidljive čestice, замуćenje ili promjena boje, nemojte primjenjivati etranakogen dezaparovek.
14. Nakon razrjeđivanja iskoristiti lijek što je prije moguće. Ne smije se prekoračiti vrijeme čuvanja razrijeđenog lijeka navedeno u sažetku opisa svojstava lijeka u dijelu 6.3.
15. Koristite ugrađeni (linijski) filter od 0,2 µm izrađen od polietersulfona (PES).
16. Razrijeđena otopina etranakogen dezaparoveka mora se primijeniti u perifernu venu zasebnom intravenskom infuzijskom cijevi kroz periferni venski kateter.
17. Otopinu etranakogen dezaparoveka treba primijeniti pažljivo držeći se brzine infuzije preporučene u sažetku opisa svojstava lijeka u dijelu 4.2. Primjenu treba dovršiti unutar ≤24 sata nakon pripreme doze (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).
18. Nakon infuzije cijelog sadržaja infuzijske vrećice, infuzijska cijev se mora isprati istom brzinom infuzije s otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %) kako bi se osiguralo da je etranakogen dezaparovek u potpunosti primijenjen.

Mjere koje treba poduzeti u slučaju slučajne izloženosti

U slučaju slučajnog izlaganja potrebno je slijediti nacionalne smjernice za farmaceutski otpad.

- U slučaju slučajnog izlaganja očiju, odmah isperite oči vodom tijekom najmanje 15 minuta. Nemojte koristiti otopinu alkohola.
- U slučaju slučajnog izlaganja ubodom igle, potaknite krvarenje rane i dobro operite područje injekcije sapunom i vodom.
- U slučaju slučajnog izlaganja kože, zahvaćeno područje mora se temeljito očistiti sapunom i vodom tijekom najmanje 15 minuta. Nemojte koristiti otopinu alkohola.
- U slučaju slučajnog udisanja, premjestite osobu na svjež zrak.
- U slučaju slučajnog oralnog izlaganja, obilno isperite usta vodom.
- U svakom slučaju naknadno potražite liječničku pomoć.

Radne površine i materijali koji su potencijalno bili u kontaktu s etranakogen dezaparovekom moraju se dekontaminirati odgovarajućim virucidnim sredstvima za dezinfekciju (npr. dezinficijens koji oslobađa klor poput hipoklorita koji sadrži 0,1 % raspoloživog klora (1000 ppm)) nakon uporabe.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti za zbrinjavanje lijeka

Neiskorišteni lijek i materijali za jednokratnu uporabu koji su možda došli u kontakt s lijekom Hemgenix (kruti i tekući otpad) moraju se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama za farmaceutski otpad. Rizik

od mogućeg štetnog utjecaja na ljudsko zdravlje nakon slučajnog izlaganja lijeku Hemgenix i rizici za okoliš smatraju se zanemarivima.

Njegovatelje treba savjetovati o pravilnom rukovanju otpadnim tvarima koje nastaju iz kontaminiranih medicinskih pomoćnih tvari tijekom primjene lijeka Hemgenix.

Radne površine i materijali koji su potencijalno bili u kontaktu s etranakogen dezaparvovekom moraju se dekontaminirati odgovarajućim virucidnim sredstvima za dezinfekciju (npr. dezinficijens koji oslobađa klor poput hipoklorita koji sadrži 0,1 % raspoloživog klora (1000 ppm)) i autoklavirati, ako je moguće, nakon uporabe.