

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban talál további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hemgenix 1×10^{13} genomkópia/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

Az etranakogén dezaparvovek egy, a humán IX-es véralvadási faktort expresszáló génterápiás gyógyszer. Ez egy nem reprodukálódó, rekombináns adeno-asszociált, 5-ös szerotípusú vírus (AAV5) alapú vektort használ, amely a humán IX-es véralvadási faktor R338L génvariánsának (FIX-Padua) kodon-optimalizált cDNS-ét tartalmazza egy májspecifikus promóter (LP1) irányítása alatt. Az etranakogén dezaparvoveket rovarok sejtjeiben állítják elő, rekombináns DNS-technológiával.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

1×10^{13} genomkópiát (gc) tartalmaz az etranakogén dezaparvovek milliliterenként.

1×10^{14} genomkópiát tartalmazó, 10 ml kivonható térfogatnyi oldatos infúzióhoz való koncentrátumot tartalmaz injekciós üvegenként.

Az egyes dobozokban lévő injekciós üvegek teljes száma megfelel az egyes betegek adagolási igényének, a beteg testtömegétől függően (lásd 4.2 és 6.5 pont).

Ismert hatású segédanyagok

35,2 mg nátriumot (3,52 mg/ml) tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum)

Tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Hemgenix a súlyos és közepesen súlyos, B típusú hemofília (veleszületett IX-es faktorhiány) kezelésére javallt olyan felnőtt betegeknél, akiknek a kórtörténetében nem szerepel IX-es faktor inhibitor.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a hemofília és/vagy a vérzési rendellenességek kezelésében jártas orvos felügyelete mellett kell megkezdeni. Ezt a gyógyszert olyan környezetben kell beadni, ahol az infúzióval kapcsolatos reakciók kezelésére azonnal rendelkezésre áll a személyzet és a felszerelés (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A Hemgenix csak olyan betegeknek adható, akiknél bizonyítottan nem mutathatók ki IX-es faktor inhibitorok. A humán IX-es faktor inhibitorokra vonatkozó pozitív vizsgálati eredmény esetén kb. 2 héten belül ismételt vizsgálatot kell végezni. Ha mind az első teszt, mind az ismételt teszt eredménye pozitív, a beteg nem kaphat Hemgenixet.

Ezenkívül a Hemgenix beadása előtt el kell végezni a máj állapotának alapvizsgálatát és a meglévő semlegesítő anti-AAV5 antitesttiter értékelését; lásd a 4.4 pont.

Adagolás

A Hemgenix javasolt dózisa egyszeri 2×10^{13} gc/ttkg, amely 2 ml/ttkg-nak felel meg, amelyet 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekcióval történő hígítás után intravénás infúzió formájában kell beadni (lásd 4.2 pont és 6.6 pont).

A Hemgenix csak egyszer adható be.

Az exogén humán IX-es faktorról végzett profilaxis abbahagyása

Az etranakogén dezaparvovek-kezelés hatása az adagolást követő néhány héten belül kifejlődhet (lásd 5.1 pont). Ezért az etranakogén dezaparvovek-infúziót követő első hetekben szükség lehet exogén humán IX-es faktorról történő vérzéscsillapító támogatásra, hogy a kezelést követő első napokban elegendő IX-es faktor lefedettséget biztosítsanak. A IX-es faktor aktivitásának monitorozása (pl. heti rendszerességgel 3 hónapon keresztül) ajánlott az adagolás után, hogy a beteg etranakogén dezaparvovek-re adott válaszát követni lehessen.

Ha in vitro aktivált parciális tromboplastinidő (aPTT) alapú egylépcsős alvadási vizsgálatot alkalmaznak a IX-es faktor aktivitásának meghatározására a betegek vérmintáiban, a plazma IX-es faktor aktivitásának eredményeit befolyásolhatja mind az aPTI reagens típusa, mind a vizsgálatban használt referencia standard. Ezt különösen akkor fontos figyelembe venni, ha a laboratóriumot és/vagy a vizsgálatban használt reagenseket megváltoztatják (lásd 4.4 pont). Ezért a IX-es faktor aktivitásának monitorozására idővel ugyanazt a vizsgálatot és ugyanazokat a reagenseket ajánlott használni.

Abban az esetben, ha a megnövekedett plazma IX-es faktor aktivitási szint nem érhető el, csökken, vagy a vérzés nem kontrollálható vagy szűnik meg, a IX-es faktor aktivitás vizsgálatával együtt ajánlott az adagolás utáni IX-es faktor inhibitorok vizsgálata is.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. Korlátozott adatok állnak rendelkezésre 65 éves vagy idősebb betegek esetében (lásd 5.1 pont).

Veseelégtelenség

A dózis módosítása nem szükséges semelyik szintű veseelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Az etranakogén dezaparvovek biztonságosságát és hatásosságát súlyos veseelégtelenségben és végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Májelégtelenség

Májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem javasolt a dózis módosítása (lásd 4.3 és 5.2 pont).

Az etranakogén dezaparvovek biztonságosságát és hatásosságát súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Az etranakogén dezaparvovek ellenjavallt akut vagy nem kontrollált krónikus májfertőzésben szenvedő betegeknél, illetve ismert előrehaladott májfibrózisban vagy májsugorban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont). A gyógyszer alkalmazása nem ajánlott egyéb jelentős májbetegségben szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

HIV-fertőzésben szenvedő betegek

HIV-pozitív betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. Korlátozott adatok állnak rendelkezésre kontrollált HIV-fertőzött betegek esetében.

Gyermekek és serdülők

Az etranakogén dezaparvovek biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves korú gyermekeknél nem vizsgálták. Nem állnak rendelkezésre adatok.

Az alkalmazás módja

A Hemgenixet egyszeri dózis intravénás infúzió formájában alkalmazzák, miután a szükséges dózist 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos infúzióval hígították. Az etranakogén dezaparvovek nem adható intravénás lökésterápiaként vagy bólusban.

A készítmény beadás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Infúziós sebesség

A hígított készítményt 500 ml/óra (8 ml/perc) állandó infúziós sebességgel kell beadni.

- Amennyiben a beadás során infúziós reakció lép fel, az infúziós sebességet csökkenteni kell vagy az infúziót le kell állítani a tolerálhatóság biztosítása érdekében. Ha az infúziót leállították, az infúziós reakció megszűnésekor alacsonyabb sebességgel újra lehet kezdeni (lásd 4.4 pont).
- Ha az infúzió sebességét csökkenteni kell, vagy az infúziót le kell állítani és újra kell kezdeni, az etranakogén dezaparvovek oldatot a etranakogén dezaparvovekdózis elkészítését követő 24 órán belül kell infundálni (lásd 6.3 pont).

A Hemgenix elkészítésére, kezelésére, a véletlen expozíció esetén teendő intézkedésekre és a Hemgenix ártalmatlanítására vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Akut vagy nem kontrollált krónikus, aktív fertőzések (lásd 4.4.pont).
- Ismert előrehaladott májfibrózisban vagy cirrhosisban szenvedő betegek (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai gyógyszerek nyomon követhetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és tételszámát egyértelműen fel kell jegyezni.

A Hemgenix-kezelés megkezdése

Az AAV5 vektor kapszidjával szemben már meglévő antitestekkel rendelkező betegek

A Hemgenix-kezelés előtt a betegeknél meg kell vizsgálni a már meglévő semlegesítő anti-AAV5 antitestek titerét.

Az 1:898-as titer feletti, már meglévő semlegesítő anti-AAV5 antitestek a kiterjesztett mérési tartományú semlegesítő anti-AAV5 antitestvizsgálat alapján (ami az előző klinikai vizsgálati teszt alapján 1:678 titernek felel meg) akadályozhatják a transzgen kifejeződését a kívánt terápiás szinteken, és így csökkenthetik a Hemgenix terápia hatásosságát (lásd 5.1 pont).

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre olyan betegekről, akiknél a semlegesítő anti-AAV5 antitestek 1:898 feletti (ami a klinikai vizsgálati teszt alapján 1:678 titernek felel meg). Az etranakogén dezaparvovekkel végzett klinikai vizsgálatban 1 betegnél, akinél már korábban 1:3212 neutralizáló anti-

AAV5 antitesttitert határoztak meg (klinikai vizsgálati tesztet alkalmazva, ami 1:4417 titernek felel meg a kiterjesztett mérési tartományú semlegesítő anti-AAV5 antitestvizsgálat alapján), nem észleltek IX-es faktor-expressziót, és az exogén IX-es faktor-profilaxis újraindítására volt szükség (lásd 5.1 pont). Az etranakogén dezaparovokkal végzett klinikai vizsgálatokban az 1:678-as titerig (klinikai vizsgálati tesztel meghatározva, ami 1:898 titernek felel meg a kiterjesztett mérési tartományú semlegesítő anti-AAV5 antitestvizsgálat alapján) kimutatható már meglévő neutralizáló anti-AAV5 antitestekkel rendelkező betegek alcsoportjában az átlagos IX-es faktor aktivitási szintek ugyanabban a tartományban, de számszerűen alacsonyabbak voltak, mint a kimutatható már meglévő neutralizáló anti-AAV5 antitestekkel nem rendelkező betegek alcsoportjában. Ugyanakkor mindkét betegcsoport, a kimutatható, már meglévő anti-AAV5 antitestekkel és azok nélkül is, jobb hemosztatikus védelmet ért el az etranakogén dezaparovok alkalmazása után, mint standard IX-es faktor-profilaxis mellett (lásd 5.1 pont).

Kiindulási májfunkció

A Hemgenix-kezelés előtt a beteg májtranszamináz-szintjeit értékelni kell, májultrahangot és elasztográfiát kell végezni, valamint laboratóriumi vizsgálatokat kell végezni az aktív hepatitis B- és C-fertőzés kimutatására. Ez magában foglalja a következőket:

- Enzimvizsgálat (glutamát-piruvát-transzamináz/GPT, glutamát-oxálacetát-transzamináz/GOT, alkalikus foszfatáz/ALP és összbilirubin). A GPT-vizsgálat eredményeit legkésőbb a kezelést megelőző 3 hónapon belül be kell szerezni, és a GPT-vizsgálatot legalább egyszer meg kell ismételni a Hemgenix beadása előtt, hogy megállapítsák a beteg kiindulási GPT-értékét.
- Májultrahang és elasztográfiás vizsgálat legkésőbb a Hemgenix beadása előtti 6 hónapon belül.

Radiológiai vizsgálattal igazolt májkárosodás és/vagy tartós májenzimszint-emelkedés esetén hepatológussal való konzultáció megfontolása javasolt a Hemgenix adagolására való alkalmasság megítélése érdekében (lásd a májfunkcióra és a IX-es faktor monitorozására vonatkozó információkat alább). Aktív hepatitis B- vagy C-fertőzésben szenvedő betegeknél az etranakogén dezaparovok-kezelést el kell halasztani, amíg a fertőzés már nem aktív (lásd 4.3 pont).

Infúzióval összefüggő reakciók - A Hemgenix infúzió alatt vagy röviddel azt követően

Infúziós reakciók, így túlérzékenységi reakciók és anafilaxia alakulhatnak ki (lásd 4.8 pont). A betegeket az infúziós reakciók szempontjából szorosan monitorozni kell az infúzió teljes időtartama alatt és az infúzió befejezése után még legalább 3 órán át.

A 4.2 pontban megadott ajánlott infúziós sebességet szigorúan be kell tartani a tolerálhatóság biztosítása érdekében.

Infúziós reakció gyanúja esetén szükségessé válhat az infúzió lassítását és leállítását (lásd 4.2 pont).

Klinikai megítélés alapján az infúziós reakció kezelésére mérlegelhető pl. kortikoszteroiddal vagy antihisztaminnal való kezelés.

Monitorozás a Hemgenix-kezelés után

Hepatotoxicitás

A májspecifikus AAV-vektor intravénás alkalmazása potenciálisan a májtranszamináz-szint emelkedéséhez (transzaminitisz) vezethet. A transzaminitisz feltehetően a transzdukált hepatociták immunmediált károsodása miatt alakul ki, és csökkentheti a génterápia terápiás hatásosságát.

Az etranakogén dezaparovok-kel végzett klinikai vizsgálatokban átmeneti, tünetmentes és túlnyomórészt enyhe májtranszamináz-emelkedéseket figyeltek meg, leggyakrabban az etranakogén dezaparovok beadását követő első 3 hónapban. Ezek a transzamináz-emelkedések spontán, vagy kortikoszteroid kezelés hatására normál szintre álltak vissza (lásd 4.8 pont).

Az esetleges májtoxicitás kockázatának csökkentése érdekében a beteg máj transzaminázszintjeit a kezelés előtt értékelni kell, és májultrahangot és elasztográfiát kell végezni (lásd 4.2 pont). A Hemgenix beadása után a transzaminázszinteket szorosan monitorozni kell, pl. hetente egyszer legalább 3 hónapig.

Az ALT-értéknek a normálérték felső határa fölé vagy a beteg kiindulási szintjének kétszeresére történő emelkedése esetén fokozatosan csökkentett dózisú kortikoszteroid-kúra indítását, valamint a humán IX-es faktor aktivitásának vizsgálatát kell mérlegelni (lásd 4.4 pont „A májfunkció és a IX-es faktor monitorozása”). Minden olyan betegnél, akinél a májenzimszintek emelkedése alakult ki, rendszeresen ajánlott a transzaminázok utánkövető monitorozása, amíg a májenzimszintek vissza nem térnek a kiindulási értékekre.

Az etranakogén dezaparovok biztonságosságát nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, beleértve a cirrhosis, a súlyos májfibrózist (pl. METAVIR [Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis] 3. stádiumú betegségre utaló vagy azzal egyenértékű betegség vagy ≥ 9 kPa értékű májelasztográfiás (FibroScan) pontszám), vagy nem kontrollált hepatitis B és C fertőzést (lásd 4.3 és 5.2 pont).

IX-es faktor-vizsgálatok

A IX-es faktor-aktivitási tesztek eredményei kromogén szubsztrátvizsgálattal (CSA) mérve alacsonyabban, mint az egylépcsős alvadási vizsgálattal (OSA) mérve. Klinikai vizsgálatokban a CSA eljárással mért IX-es faktor-aktivitás a dózis alkalmazása után alacsonyabb értékeket mutatott: a IX-es faktor aktivitás CSA és OSA eljárással mért átlagos aránya 0,408 és 0,547 között változott (lásd 5.1 pont).

A májfunkció és a IX-es faktor monitorozása

A Hemgenix alkalmazását követő első 3 hónapban a májfunkció és a IX-es faktor monitorozásának célja az ALT emelkedésének észlelése, amely csökkent IX-es faktor aktivitással járhat együtt, és a kortikoszteroid kezelés megkezdésének szükségességét jelezheti (lásd 4.2 és 4.8 pont). Az alkalmazás első 3 hónapja után a májfunkció és a IX-es faktor monitorozásának célja a máj egészségi állapotának, illetve a vérzésveszélynek a rutinszerű értékelése.

A Hemgenix alkalmazása előtt el kell végezni a máj egészségi állapotának kiindulási értékelését (beleértve a 3 hónapon belül elvégzendő májfunkciós vizsgálatokat és a 6 hónapon belül elvégzendő friss fibrózisértékelést képalkotó eljárásokkal, például ultrahangos elasztográfiával, vagy laboratóriumi vizsgálatokkal). Mérlegelje legalább két GPT-mérés elvégzését a beadás előtt, vagy használja a korábbi (például 4 hónapon belül elvégzett) GPT-mérések átlagát a beteg kiindulási GPT-értékének megállapításához. Javasolt a májfunkciót multidiszciplináris megközelítéssel, hepatológus bevonásával értékelni, hogy a monitorozást a lehető legjobban a beteg állapotához igazítsák.

A kiindulási májvizsgálatokat és a rendszeres monitorozást (ha lehetséges) ajánlatos ugyanabban a laboratóriumban elvégezni, különösen a kortikoszteroid-kezelésre vonatkozó döntés meghozatalának időszakában, ezzel minimálisra csökkentve a laboratóriumok közötti eltérések hatását.

A beadást követően a beteg GPT- és IX-es faktor aktivitási szintjét az 1. táblázat szerint kell ellenőrizni. A GPT-eredmények értelmezésének megkönnyítése érdekében a GPT monitorozását a GOT és a kreatin-foszfokináz (CPK) monitorozásával kell kiegészíteni, hogy a GPT-emelkedés alternatív okait (beleértve a potenciálisan májkárosító gyógyszereket vagy szereket, az alkoholfogyasztást vagy a megerőltető testmozgást) ki lehessen zárni. A beteg GPT-szintjének emelkedése alapján kortikoszteroid-kezelés lehet javallott (lásd Kortikoszteroid-kezelés). A kortikoszteroidok elvonása során, illetve klinikailag indokolt esetben heti monitorozás javasolt.

A kezelőorvosoknak gondoskodniuk kell arról, hogy a betegek a beadást követően rendelkezésre álljanak a máj laboratóriumi paraméterek és a IX-es faktor aktivitásának gyakori monitorozása érdekében.

1. táblázat: A májfunkció és a IX-es faktor aktivitásának monitorozása

	Mérés	Időkeret	Monitorozás gyakorisága^a
Beadás előtt	Májfunkcióvizsgá	Az infúziót megelőző	Kiindulási mérés:

	lat A fibrózis nemrégiben elvégzett értékelése	3 hónapon belül Az infúziót megelőző 6 hónapon belül	
Beadás után	GPT ^b és IX- es faktor- aktivitás	Első 3 hónap	Hetente
		4–12. hónap (1. év)	3 havonta
		2. év	• 6 havonta olyan betegek esetében, akiknél a IX-es faktor aktivitás szintje > 5 NE/dl (lásd IX-es faktor vizsgálatok). • $A \leq 5$ NE/dl IX-es faktor aktivitású betegeknél mérlegelni kell a gyakoribb monitorozást, és figyelembe kell venni a IX-es faktor szintek stabilitását és a vérzésre utaló jeleket.
		A 2. év után	• 12 havonta olyan betegek esetében, akiknél a IX-es faktor aktivitás szintje > 5 NE/dl (lásd IX-es faktor vizsgálatok). • $A \leq 5$ NE/dl IX-es faktor aktivitású betegeknél mérlegelni kell a gyakoribb monitorozást, és figyelembe kell venni a IX-es faktor szintek stabilitását és a vérzésre utaló jeleket.

^a Heti monitorozás ajánlott, vagy klinikailag indokolt esetben, a kortikoszteroidok elvonása során. A monitorozás gyakoriságának módosítása is indokolt lehet az egyéni helyzettől függően.

^b A GPT monitorozását a GOT és a CPK monitorozásával kell kiegészíteni, hogy kizárjuk a GPT-emelkedés alternatív okait (beleértve a potenciálisan májkárosító gyógyszereket vagy szereket, az alkoholfogyasztást vagy a megerőltető testmozgást).

Ha a beteg visszatér a IX-es faktor-koncentrátumok/vérzéscsillapító készítmények profilaktikus alkalmazásához a hemosztatikus kontroll érdekében, mérlegelje az e szerekre vonatkozó utasításoknak megfelelő monitorozást és kezelést. Az éves egészségügyi vizsgálatnak magában kell foglalnia a májfunkció-vizsgálatokat.

Kortikoszteroid-kezelés

Az etranakogén dezaparovok beadása után immunválasz alakul ki az AAV5 kapszidfehérjével szemben. Ez egyes esetekben a máj transzaminázszintek emelkedéséhez (transzaminitisz) vezethet (lásd fent és a 4.8 pontban). A normálérték felső határát meghaladó emelkedett GPT-szintek vagy a beteg kiindulási értékének megkétszereződése esetén az adagolást követő első 3 hónapon belül az immunválasz

csillapítására kortikoszteroid-kezelést kell mérlegelni, pl. 60 mg/nap szájon át alkalmazott prednizolon vagy prednizon szedésének megkezdésével (lásd 2. táblázat).

Ajánlatos továbbá felmérni a GPT-emelkedés lehetséges alternatív okait, beleértve a potenciálisan májkárosító gyógyszerek vagy szerek alkalmazását, az alkoholfogyasztást vagy a megerőltető testmozgást. Mérlegelni kell a GPT-szintek 24–48 órán belüli ismételt vizsgálatát, és ha klinikailag indokolt, további vizsgálatok elvégzését az alternatív etiológiák kizárása érdekében.

2. táblázat Ajánlott prednizolon-kezelés GPT-emelkedés esetén:

Ütemezés	Prednizolon szájon át alkalmazott dózis (mg/nap)*
1. hét	60
2. hét	40
3. hét	30
4. hét	30
Fenntartó dózis, amíg a GPT-szint vissza nem tér a kiindulási szintre.	20
A dózis csökkentése a kiindulási szint elérése után	A napi dózis csökkentése hetente 5 mg-mal

*A prednizolonnal egyenértékű gyógyszerek is alkalmazhatók. Kombinált immunszuppresszív kezelés vagy más immunszuppresszív terápia alkalmazása is mérlegelhető a prednizolon-kezelés sikertelensége vagy ellenjavallata esetén (lásd 4.5 pont). Javasolt továbbá multidiszciplináris konzílium hepatológus bevonásával, hogy a kortikoszteroidok alternatíváját és a monitorozást a lehető legjobban a beteg egyéni állapotához lehessen igazítani.

A tromboembóliás események kockázata

B típusú hemofiliában szenvedő betegeknél az általános populációhoz képest kisebb a tromboembóliás események (pl. tüdőtromboembólia vagy mélyvénás trombózis) kialakulásának lehetősége a véralvadási kaskád veleszületett hiányossága miatt. A B típusú hemofília tüneteinek a IX-es faktor-aktivitás helyreállításával történő enyhítése következtében a betegeknél fennállhat a tromboembólia kockázata, ahogyan az az általános, nem hemofiliás populációban megfigyelhető.

Azoknál a B típusú hemofiliás betegeknél, akiknél a tromboembóliás eseményekkel kapcsolatos rizikófaktorok, mint például cardiovascularis vagy cardiometabolicus betegség, arteriosclerosis, magas vérnyomás, cukorbetegség, előrehaladott életkor, már fennállnak, a trombogénitás potenciális kockázata nagyobb lehet.

Az etranakogén dezaparvovek készítménnyel végzett klinikai vizsgálatokban nem számoltak be a kezeléssel összefüggő tromboembóliás eseményekről (lásd 5.1 pont). Ezenkívül nem figyeltek meg a fiziológiás szintet meghaladó IX-es faktor aktivitást.

Fogamzásgátlási intézkedések a transzgén DNS-nek a spermába történő bekerülésével kapcsolatban

A férfi betegeket tájékoztatni kell arról, hogy önmaguknak vagy fogamzóképes női partnereiknek fogamzásgátlási intézkedéseket kell alkalmazniuk (lásd 4.6 pont).

Vér-, szerv-, szövet- és sejtadományozás

A Hemgenix készítménnyel kezelt betegek nem adhatnak vért, szerveket, szöveteket és sejteket transzplantáció céljából. Ezt az információt a betegkártya tartalmazza, amelyet a kezelést követően a betegnek át kell adni.

Immunkompromittált betegek

Az etranakogén dezaparvovek-infúziót megelőző 30 napon belül immunszuppresszív kezelésben részesülő betegeket nem vontak be az etranakogén dezaparvovekkel végzett klinikai vizsgálatokba. A

gyógyszer biztonságosságát és hatásosságát ezeknél a betegeknél nem vizsgálták. Az immunkompromittált betegeknél történő alkalmazás az egészségügyi szakemberek megítélésén alapul, figyelembe véve a beteg általános egészségi állapotát és az etranakogén dezaparovok kezelés utáni esetleges kortikoszteroid-használatot.

HIV-pozitív betegek

Az etranakogén dezaparovok készítménnyel kezelt, kontrollált HIV-fertőzésben szenvedő betegekről korlátozott klinikai adatok állnak rendelkezésre (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Az etranakogén dezaparovok készítménnyel végzett klinikai vizsgálatokban a biztonságosságot és hatásosságot nem értékelték a vírusellenes terápia ellenére nem kontrollált (a $\leq 200/\mu\text{l}$ CD4+ szám alapján) HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél (lásd 4.3 pont).

Aktív vagy nem kontrollált krónikus fertőzésben szenvedő betegek

Nincs klinikai tapasztalat az etranakogén dezaparovok adásával kapcsolatban akut fertőzésekben (például akut légúti fertőzésekben vagy akut hepatitisben) vagy nem kontrollált krónikus fertőzésekben (például aktív krónikus hepatitis B-ben vagy hepatitis C-ben) szenvedő betegeknél. Lehetséges, hogy az ilyen akut vagy nem kontrollált fertőzések befolyásolhatják a Hemgenixre adott választ és csökkenthetik annak hatásosságát és/vagy mellékhatásokat okozhatnak. Ilyen fertőzésekben szenvedő betegeknél a Hemgenix-kezelés ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Ha akut vagy nem kontrollált krónikus, aktív fertőzések jelei vagy tünetei észlelhetők, a Hemgenix-kezelést el kell halasztani, amíg a fertőzés meg nem szűnik vagy azt nem kontrollálják.

IX-es faktor-gátlóval rendelkező betegek, a IX-es faktor-gátló kialakulásának monitorozása

Nincs klinikai tapasztalat az etranakogén dezaparovok alkalmazásával kapcsolatban olyan betegeknél, akiknél IX-es faktor-gátlók vannak vagy voltak jelen. Nem ismert, hogy az ilyen, már meglévő IX-es faktor-gátlók befolyásolhatják-e a Hemgenix biztonságosságát vagy hatásosságát, és ha igen, milyen mértékben. A Hemgenix-kezelés nem javallott olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében már előfordult IX-es faktor-gátló (lásd 4.1 pont).

Az etranakogén dezaparovok készítménnyel végzett klinikai vizsgálatokban a betegeknél a kiinduláskor IX-es faktor-gátlók nem voltak kimutathatók, és a kezelés után nem figyelték meg az etranakogén dezaparovok gátlók kialakulását (lásd 5.1 pont).

A betegeket a Hemgenix alkalmazása után megfelelő klinikai megfigyeléssel és laboratóriumi vizsgálatokkal monitorozni kell a IX-es faktor-gátlók kialakulása szempontjából.

IX-es faktor-koncentrátumok vagy vérzéscsillapító szerek alkalmazása az etranakogén dezaparovok kezelés után

Az etranakogén dezaparovok alkalmazását követően:

- A IX-es faktor-koncentrátumok/vérzéscsillapító szerek invazív beavatkozások, műtétek, trauma vagy vérzések esetén alkalmazhatók, a hemofília kezelésére vonatkozó aktuális kezelési irányelvekkel összhangban, és a beteg aktuális IX-es faktoraktivitási szintje alapján.
- Ha a beteg IX-es faktor aktivitási szintje tartósan 5 NE/dl alatt van, és a betegnél visszatérő spontán vérzéses epizódok jelentkeztek, az orvosoknak mérlegelni kell a IX-es faktor koncentrátumok alkalmazását az ilyen epizódok minimalizálása érdekében, a hemofília kezelésére vonatkozó aktuális kezelési irányelvekkel összhangban. A célizületeket a vonatkozó kezelési irányelveknek megfelelően kell kezelni.

Ismételt kezelés és az egyéb AAV-mediált terápiákra gyakorolt hatás.

Még nem ismert, hogy a Hemgenix-terápia megismételhető-e, illetve, ha igen, akkor milyen feltételek mellett, és hogy a kialakult endogén keresztreakciót adó antitestek milyen mértékben léphetnek

kölcsönhatásba az egyéb génterápiák által használt AAV-vektorok kapszidjaival, ami potenciálisan befolyásolhatja a kezelés hatásosságát (lásd 4.4 pont).

A vektorintegráció következtében kialakuló rosszindulatú daganatos betegségek kockázata

Az integrációs helyek elemzését egy, a Hemgenix készítménnyel klinikai vizsgálatokban kezelt beteg májmintáin végezték el. A mintákat egy évvel az adagolás után gyűjtötték. Minden mintában megfigyelték a vektor integrálódását a humán genomi DNS-be. Az egyes integrációs események klinikai relevanciája a mai napig nem ismert, de elismerik, hogy az emberi genomba történő egyedi integráció potenciálisan hozzájárulhat a malignitás kialakulásához.

A klinikai vizsgálatokban az etranakogén dezaparovok kezeléssel kapcsolatban nem azonosítottak rosszindulatú daganatot (lásd 5.1 és 5.3 pont). Rosszindulatú daganatos megbetegedés előfordulása esetén a kezelő egészségügyi szakembernek fel kell vennie a kapcsolatot a forgalomba hozatali engedély jogosultjával, hogy utasításokat kapjon a betegminták gyűjtésére vonatkozóan, az esetleges vektorintegráció vizsgálata és az integrációs hely elemzése céljából.

Azoknál a betegeknél, akiknél jelen vannak a hepatocelluláris carcinoma rizikófaktorai (pl. májfibrózis, hepatitis C vagy B betegség, nem alkoholos zsírmájbetegség) rendszeres májultrahang-szűrés javasolt, és a Hemgenix beadását követően legalább 5 évig rendszeresen (pl. évente) ellenőrizni kell az alfa-fetoprotein (AFP) szintet azt esetleges emelkedés észlelése érdekében (lásd még 4.3 pont).

Hosszú távú utánkövetés

A betegeket várhatóan bevonják egy olyan utánkövető vizsgálatba, amely a Hemgenix génterápia hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának alátámasztása érdekében 15 éven keresztül követi a hemofiliás betegeket.

Nátrium- és káliumtartalom

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként 35,2 mg nátriumot tartalmaz, ami a WHO által egy felnőtt számára ajánlott 2 g nátrium napi maximális bevitel 1,8%-ának felel meg.

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz, azaz lényegében káliummentes.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Az etranakogén dezaparovok beadása előtt a beteg meglévő gyógyszereit ellenőrizni kell annak megállapítása érdekében, hogy azokat szükséges-e módosítani-e az ebben a pontban ismertetett várható kölcsönhatások megelőzése érdekében.

A betegek egyidejűleg alkalmazott gyógyszereit az etranakogén dezaparovok beadása után, különösen az első év során monitorozni kell, és a beteg májbetegségének állapota és kockázata alapján értékelni kell, hogy szükséges-e az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek módosítása. Új gyógyszeres kezelés megkezdésekor a GPT és a IX-es faktor aktivitásszintjének szoros monitorozása (pl. hetente vagy kéthetente az első hónapban) javasolt a két szintre gyakorolt esetleges hatások felmérése érdekében.

In vivo kölcsönhatás-vizsgálatokat nem végeztek.

Hepatotoxikus gyógyszerek vagy anyagok

A gyógyszer hepatotoxikus készítményeket kapó vagy hepatotoxikus szereket használó betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak. Az etranakogén dezaparovok biztonságosságát és hatásosságát ilyen körülmények között nem vizsgálták (lásd 4.4 pont).

Potenciálisan hepatotoxikus gyógyszereket kapó vagy egyéb hepatotoxikus szereket (beleértve alkoholt, potenciálisan hepatotoxikus gyógynövény készítményeket és étrend-kiegészítőket) használó betegeknek az etranakogén dezaparovok alkalmazása előtt, és amikor az etranakogén dezaparovok-kezelés után döntenek az ilyen szerek elfogadhatóságáról, az orvosoknak figyelembe kell venniük, hogy ezek csökkenthetik az etranakogén dezaparovok hatásosságát és növelhetik a súlyosabb májreakciók kockázatát, különösen az etranakogén dezaparovok alkalmazását követő első évben (lásd 4.4 pont).

Kölcsönhatások a kortikoszteroidok plazmakoncentrációját potenciálisan csökkentő vagy növelő szerekkel

Azok a szerek, amelyek csökkenthetik vagy növelhetik a kortikoszteroidok plazmakoncentrációját (pl. a citokróm P450 3A4 enzimet serkentő vagy gátló szerek), csökkenthetik a kortikoszteroid-kezelés hatásosságát vagy fokozhatják azok mellékhatásait (lásd 4.4 pont).

Védőoltások

Az etranakogén dezaparovok infúzió előtt győződjön meg arról, hogy a beteg védőoltásai naprakészek. Előfordulhat, hogy a beteg oltási ütemtervét módosítani kell az egyidejű immunmoduláns terápia miatt (lásd 4.4 pont). Immunmoduláns terápia alatt élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat nem szabad beadni a betegeknek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

Állatoknál nem végeztek célzott termékenységi/embriofoetális vizsgálatokat annak alátámasztására, hogy a fogamzóképes nőknél és a terhesség alatt történő alkalmazás káros lehet-e az újszülöttné nézve (a vírusvektor magzati sejtekbe való integrálódásának elméleti kockázata vertikális átvitel révén). Nem állnak rendelkezésre adatok ahhoz, hogy a fogamzásgátló intézkedések meghatározott időtartamára vonatkozóan ajánlást adhassunk fogamzóképes nők esetében. Ezért a Hemgenix alkalmazása nem javasolt fogamzóképes nőknél.

Fogamzásgátlás a beadást követően férfiaknál

Klinikai vizsgálatokban az etranakogén dezaparovok beadása után a transzgen DNS átmenetileg kimutatható volt az ondóban (lásd 5.2 pont).

Az etranakogén dezaparovok beadását követő 12 hónapig a kezelést kapott, nemzőképes betegeknek és fogamzóképes női partnereiknek mechanikus fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a terhesség megelőzése vagy elhalasztása érdekében.

A Hemgenix készítménnyel kezelt férfiak nem adhatnak spermát, ezzel minimálisra csökkentve az apai csírvonallal történő átvitel lehetséges kockázatát (lásd 4.4 pont).

Terhesség

A gyógyszer terhesség alatt történő alkalmazásával kapcsolatban nincsenek tapasztalatok. A Hemgenix készítménnyel nem végeztek állatkísérletes reprodukciós vizsgálatokat. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer terhes nőnél alkalmazva okozhat-e magzatkárosodást, illetve, hogy befolyásolhatja-e a reprodukciós képességet. A Hemgenix alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az etranakogén dezaparovok kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Hemgenix alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

A férfi termékenységre gyakorolt hatásokat egereken végzett állatkísérletekben értékelték. A termékenységre gyakorolt káros hatást nem figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az etranakogén dezaparovok infúzió kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az etranakogén dezaparovok beadása után röviddel fellépő lehetséges mellékhatások, például átmeneti szédülés, fáradtság és fejfájás miatt a betegeknek azt kell tanácsolni, hogy gépjárművezetés és gépek kezelése során fokozott óvatossággal járjanak el, amíg meg nem bizonyosodnak arról, hogy ennek a gyógyszernek nem jelentkeznek mellékhatásai náluk (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az etranakogén dezaparovok készítménnyel végzett klinikai vizsgálatokban leggyakrabban jelentett gyógyszer mellékhatások (adverse drug reaction, ADR) a fejfájás (nagyon gyakori; a betegek 31,6%-a), a GPT-emelkedés (nagyon gyakori; a betegek 17,5%-a), a GOT-emelkedés (nagyon gyakori; a betegek 17,5%-a) és az influenzaszerű megbetegedés (nagyon gyakori; a betegek 14%-a) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az etranakogén dezaparovok biztonságosságát 57 felnőtt beteg bevonásával végzett klinikai vizsgálatban értékelték, akik egyetlen intravénás dózis etranakogén dezaparovokat kaptak, majd 5 éven át követték őket (lásd 5.1 pont). A 3. táblázat az etranakogén dezaparovok készítménnyel végzett klinikai vizsgálatokból származó mellékhatások áttekintését mutatja. A gyógyszer mellékhatásokat a MedDRA szervrendszerenkénti csoportosítása és gyakorisági kategóriái szerint osztályoztuk. A gyógyszer mellékhatásokat az alábbi gyakorisági kategóriákra vonatkozó konvenció szerint soroljuk fel: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő gyakorisági sorrendben kerülnek bemutatásra.

3. táblázat Az etranakogén dezaparovokkal végzett klinikai vizsgálatokból származó mellékhatások

MedDRA szervrendszerenkénti csoportosítás	Gyógyszer mellékhatás (Preferált kifejezés)	Gyakoriság betegenként
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori
	Szédülés	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Émelygés	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Influenza-szerű megbetegedés	Nagyon gyakori
	Fáradtság, rossz közérzet	Gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz, emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz, emelkedett C-reaktív protein	Nagyon gyakori
	Emelkedett kreatin-foszfokináz szint a vérben, emelkedett bilirubinszint a vérben	Gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúzióval összefüggő reakció (túlérzékenység, az infúzió helyén fellépő reakció, szédülés, szemviszketés, bőrpír, felső hasi fájdalom, csalánkiütés, mellkasi diszkomfortérzés, láz)	Nagyon gyakori*

*A gyakoriság a hasonló orvosi koncepciójú infúzióval összefüggő reakciók összevont eredményeinek felel meg. Az egyes infúziós reakciók 1-2 alanyánál fordultak elő gyakran (1,8–3,5%-os előfordulási gyakoriság) a dózis beadását követő 24 órán belül.

Kóros májfunkciós laboratóriumi vizsgálati eltérések

A 4. táblázat a Hemgenix beadását követő kóros májfunkciós laboratóriumi vizsgálati eltéréseket ismerteti. Az ALT-emelkedés tovább jellemezhető, mivel csökkent IX-es faktor aktivitással járhat együtt, és a kortikoszteroid-kezelés megkezdésének szükségességét jelezheti (lásd 4.4 pont).

4. táblázat Kóros májfunkciós laboratóriumi vizsgálati eltérések 2 x 10¹³ gc/ttkg etranakogén dezaparovveket kapó betegeknél, klinikai vizsgálatokban

Laboratóriumi paraméterek növekedése ^a	Betegek száma (%) N = 57 ^f
GPT-növekedés > ULN^b	23 (40,4%)
> ULN–3,0×ULN ^c	17 (29,8%)
> 3,0–5,0×ULN ^d	1 (1,8%)
> 5,0–20,0×ULN ^e	1 (1,8%)
GOT-növekedés > ULN^b	24 (42,1%)
> ULN–3,0×ULN ^c	19 (33,3%)
> 3,0–5,0×ULN ^d	4 (7,0%)
Bilirubin-növekedés > ULN^b	14 (24,6%)
> ULN–1,5×ULN ^c	12 (21,1%)

Rövidítések: ULN = Upper Limit of Normal (normálérték felső határa); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (a nemkívánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumok)

^aA legmagasabb dózis utáni CTCAE-értékek osztályai kerülnek bemutatásra

^bAz emelkedett kiindulási szintek miatt nem minden olyan beteg érte el a CTCAE 1. osztályt, akiknél a laboratóriumi vizsgálati eltérés >ULN.

^cCTCAE 1. fokozat

^dCTCAE 2. fokozat

^eCTCAE 3. fokozat

^fA mellékhatásokra vonatkozó adatok a dózis beadását követően legfeljebb két évig követett betegektől származnak.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Infúzióval összefüggő reakciók

Az etranakogén dezaparovvekekkel végzett klinikai vizsgálatokban 7/57 (12,3%) alanyánál figyeltek meg enyhe vagy közepesen súlyos, infúzióval összefüggő reakciókat. Az infúziót 3 betegnél átmenetileg megszakították, és antihisztamin- és/vagy kortikoszteroid-kezelés után, alacsonyabb infúziós sebességgel folytatták. 1 betegnél az infúziót leállították, és nem folytatták (lásd 5.1 pont).

Kezelés által kiváltott transzaminitisz

A klinikai vizsgálatokban 13/57 (22,8%) betegnél fordult elő a kezelés során jelentkező mellékhatásként GPT-emelkedés. A GPT-emelkedés kezdete az adagolást követő 22. és 787. nap között volt (lásd 4.4 pont). A 10 GPT-emelkedést mutató beteg közül kilenc kapott fokozatosan csökkentett dózisú kortikoszteroid-kezelést. A kortikoszteroid-kezelés átlagos időtartama ezeknél a betegeknél 81,4 nap volt (tartomány 51–130). A 13 GPT-emelkedést mutató beteg közül kilencnél GOT-emelkedést is tapasztaltak. Az emelkedett GPT-értékek egyik kezeléssel során jelentkező mellékhatás esetében sem volt súlyos, és 3–127 napon belül megszűnt.

A dózis beadását követően 6 hónap elteltével nem figyeltek meg a kezeléssel összefüggő transzaminitisz-perzisztálást, és szteroidkezelésre sem volt szükség. Késleltetett májkárosodást nem figyeltek meg (lásd 4.4 pont).

Immunogenitás

Az etranakogén dezaparvovekkel végzett klinikai vizsgálatokban nem figyeltek meg IX-es faktor gátló kialakulását.

Az etranakogén dezaparvovekkel kezelt valamennyi betegnél megfigyelhető volt az infundált AAV5 kapsziddal szembeni várható tartós humorális immunválasz. Az anti-AAV5 antitest szintje a dózis alkalmazását követő 3. hétre a mennyiségi meghatározás felső határa fölé emelkedett, klinikai vizsgálati teszttel meghatározva, és a vizsgálat befejezéséig a mennyiségi meghatározás felső határa fölött maradt (lásd 5.1 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az etranakogén dezaparvovek túladagolására vonatkozóan nincsenek klinikai vizsgálati adatok.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: véralvadási faktor, ATC-kód: B02BD16

Hatásmechanizmus

Az etranakogén dezaparvovek egy génterápiás készítmény, amelyet úgy alakítottak ki, hogy a humán IX-es faktort kódoló DNS-szekvencia egy kópiáját a hepatocitákba juttassa a B típusú hemofília kiváltó okának kezelése érdekében. Az etranakogén dezaparvovek a humán IX-es faktor funkcionyeréses Padua-variánsának kodon-optimalizált kódoló DNS-szekvenciájából (hFIXco-Padua) áll, a májspecifikus LP1 promóter ellenőrzése alatt, amely egy nem replikálódó, 5. szerotípusú rekombináns adeno-asszociált vírusvektorba (AAV5) van csomagolva (lásd a 2.1. szakaszt).

Egyszeri intravénás infúziót követően az etranakogén dezaparvovek a májsejteket célozza meg, ahol a vektor DNS-e szinte kizárólag episzómális formában marad (lásd 5.3 pont). A transzdukciót követően az etranakogén dezaparvovek a IX-es faktor-Padua fehérje hosszú távú májspecifikus expresszióját irányítja. Ennek eredményeként az etranakogén dezaparvovek részben vagy teljesen megszünteti a keringő IX-es faktor prokoaguláns aktivitásának hiányát a B típusú hemofiliás betegeknél.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az etranakogén dezaparvovek biztonságosságát és hatásosságát 2 prospektív, nyílt, egydózisú, egykaros vizsgálatban értékelték: az egyik egy IIb. fázisú vizsgálat volt, amelyet az Amerikai Egyesült Államokban végeztek, a másik pedig egy III. fázisú, nemzetközi vizsgálat, amelyre az Amerikai Egyesült Államokban, az Egyesült Királyságban és az Európai Unióban került sor Mindkét vizsgálatba közepesen súlyos vagy súlyos B típusú hemofiliában ($\leq 2\%$ IX-es faktor aktivitás; N=3 a IIb. fázisban és N=54 a III. fázisban) szenvedő felnőtt férfi betegeket vontak be (testtömegtartomány: 58–169 kg), akik egyszeri 2×10^{13} gc/ttkg dózisú etranakogén dezaparvoveket kaptak intravénásan, és 5 évig nyomonkövették őket.

A pivotális, III. fázisú vizsgálatban összesen N=54, a beválasztás időpontjában 19 és 75 év közötti, közepesen súlyos vagy súlyos B típusú hemofiliában szenvedő férfi beteg (n=47 ≥ 18 és < 65 év; n=7 ≥ 65 év) vett részt egy ≥ 6 hónapos megfigyeléses bevezető szakaszban, amelyben a szokásos rendszeres IX-es faktor profilaxisban részesültek, majd a betegek egyszeri intravénás etranakogén dezaparvovek dózist kaptak. Rendszeresen sor került a kezelést követő utánkövető vizitekre, és az 54-ből 53 beteg legalább 18 hónapig részt vett az utánkövetésben az elsődleges elemzéshez.

Ötven beteg fejezte be a teljes 5 éves követést.

etranakogén dezaparovok

Az etranakogén dezaparovok adagolását megelőzően valamennyi beteg profilaktikus IX-es faktorpótló kezelésben részesült. A kiinduláskor 54 közül 21 (38,9%) betegnél már meglévő semlegesítő anti-AAV5 antitestek voltak jelen.

A III. fázisú vizsgálat elsődleges hatásossági célkitűzése az volt, hogy felmérje az egy évre vetített vérzési gyakoriság (ABR) csökkenését az adagolást követő 7–18. hónap időszakban, azaz a IX-es faktor stabil expressziójának az adagolást követő 6. hónapra történő kialakulása után, a megfigyeléses bevezető időszakhoz képest. Ebből a célból minden vérzéses epizódot figyelembe vettek, függetlenül a vizsgálat értékelésétől. A hatásossági eredmény alapján az etranakogén dezaparovok jobb, mint a folyamatos rendszeres IX-es faktor profilaxis (lásd az 5. táblázatot). Az ABR csökkenése minden vérzéstípus esetében fennmaradt a dózis beadását követő 5 évig (lásd 5. és 6. táblázat).

5. táblázat Vérzéses események és egy évre vetített vérzési gyakoriságok

Szám	≥6 hónapos bevezető időszak FAS (N=54)	7-18 hónappal a dózis alkalmazás a után FAS (N=54)	7-60 hónappal a dózis alkalmazás a után FAS (N=54)	≥6 hónapos bevezető időszak (N=53)**	7-18 hónappal a dózis alkalmazás a után (N=53)**	7-60 hónappal a dózis alkalmazás a után FAS (N=53)***
Vérzést tapasztaló betegek száma	40 (74,1%)	20 (37,0%)	34 (63,0%)	40 (75,5%)	19 (35,8%)	33 (63,3%)
Vérzést nem tapasztaló betegek száma	14 (25,9%)	34 (63,0%)	20 (37,0%)	13 (24,5%)	34 (64,2%)	20 (37,0%)
Vérzések száma	136	54	151	136	49	146
Személyévek száma a vérzéses események esetén	33,12	49,78	219,11	32,60	49,77	219,10
Korrigált* ABR** (95%-os CI) bármilyen vérzés esetén	4,19 (3,22; 5,45)	1,51 (0,81; 2,82)	1,52 (0,72; 3,26)	3,89 (2,93; 5,16)	1,07 (0,63; 1,82)	0,96 (0,53; 1,76)
ABR csökkenése (a bevezető időszak és a kezelés utáni időszak között) 2 oldalas 95%-os Wald CI 1 oldalas p-érték****	-	64% (36%, 80%) p=0,0002	63% (24%, 82%) p=0,0035	-	72% (57%,83%) p<0,0001	75% (46%, 87%) p<0,0001
Súlyos vérzést tapasztaló betegek száma	10 (18,5%)	7 (13%)	-	-	-	-
Nagyon súlyos vérzést tapasztaló betegek száma	3 (5,6%)	2 (3,7%)	-	-	-	-
Spontán vérzésekre korrigált ABR 1 oldalas p-érték	1,52	0,44 p=0,0034	0,53 p=0,0133	-	-	-
Ízületi vérzésekre korrigált ABR 1 oldalas p-érték	2,35	0,51 p<0,0001	0,35 p<0,0001	-	-	-

Traumás vérzésekre korrigált ABR 1 oldalas p-érték	2,09	0,62 p<0,0001	0,43 p<0,0001	-	-	-
---	------	------------------	------------------	---	---	---

Rövidítések: ABR = egy évre vetített vérzési gyakoriság; FAS = teljes elemzési állomány, amelybe beletartozik mind az 54 beteg, aki megkapta a dózist; CI = konfidenciaintervallum.

*Korrigált ABR: A korrigált ABR arányt és az ABR összehasonlítását a bevezető és a kezelést követő időszak között statisztikai modellezéssel becsülték meg (azaz ismételt mérésekkel végzett általánosított becslő egyenletek negatív binomiális regressziós modelljéből, amely figyelembe veszi a vizsgálat párosított felépítését, egy eltérési paraméterrel a különböző adatgyűjtési időszakok figyelembevétele érdekében. A kezelési időszakot kategorikus kovariánsként vették figyelembe).

** Az ABR-t az etranakogén dezaparovok-infúziót követő 7. hónaptól a 18. hónapig vagy a 60. hónapban mérték, így biztosítva, hogy ez az időszak képviselje a transzgenből származó IX-es faktor expressziójának egyensúlyi állapotát.

*** A populációs adatok az összes, dózist kapó beteget magukban foglalták, egy beteg kivételével, akinél az előzetesen meglévő neutralizáló anti-AAV5 antitest titer 1:3212 volt (klinikai vizsgálati teszttel meghatározva, ami 1:4417 titernek felel meg a kiterjesztett mérési tartományú semlegesítő anti-AAV5 antitestvizsgálat alapján), és aki nem reagált a kezelésre, azaz nem mutatott IX-es faktor expressziót és aktivitást az adagolás után.

**** 1 oldalas p-érték $\leq 0,025$ a kezelés utáni/bevezető időszakra vonatkozóan, <1 esetén statisztikailag szignifikánsnak tekintendő.

ⁱA vérzéses epizód súlyosságát a vizsgálati alany értékelte (a vizsgálati alany jelentette).

6. táblázat Az összes vérzéses esemény és az évenkénti vérzési gyakoriságok

	≥6 hónapos bevezető időszak FAS (N=54)	1 év (N=54)	2 év (N=54)	3 év (N=53ⁱ)	4 év (N=51ⁱⁱ)	5 év (N=51ⁱⁱ)
Vérzést tapasztaló betegek	40 (74,1%)	23 (42,6%)	21 (38,9%)	14 (26,4%)	15 (29,4%)	12 (23,5%)
Vérzést nem tapasztaló betegek	14 (25,9%)	31 (57,4%)	33 (61,1%)	39 (73,6%)	36 (70,6%)	39 (76,5%)
Vérzések	136	55	48	37	22	18
Korrigált* ABR** (95%-os CI) bármilyen vérzés esetén	4,19 3,22; 5,45	1,33 0,84; 2,13	0,91 0,53; 1,56	0,83 0,39; 1,74	0,40 0,24; 0,67	0,40 0,23; 0,71
ABR- csökkenés (a bevezető időszak és a kezelés utáni időszak között) 2 oldalas 95%-os Wald CI 1 oldalas p- érték****	-	66% 46%, 79% p<0,0001	78% 65%, 86% p<0,0001	80% 57%, 90% p<0,0001	90% 83%, 94% p<0,0001	90% 82%, 94% p<0,0001

Rövidítések: ABR = egy évre vetített vérzési gyakoriság; FAS = teljes elemzési állomány, amelybe beletartozik mind az 54 beteg, aki megkapta a dózist; CI = konfidenciaintervallum.

*Korrigált ABR: A korrigált ABR-arányt és az ABR összehasonlítását a bevezető és a kezelést követő időszak között statisztikai modellezéssel becsülték meg (azaz ismételt mérésekkel végzett, általánosított

becslő egyenletek negatív binomiális regressziós modelljéből, amely figyelembe veszi a vizsgálat párosított felépítését, egy eltérési paraméterrel a különböző adatgyűjtési időszakok figyelembevétele érdekében. A kezelési időszakot kategorikus kovariánsként vették figyelembe).

^{**}1 oldalas p-érték $\leq 0,025$ a kezelés utáni/bevezető időszakra vonatkozóan, <1 esetén statisztikailag szignifikánsnak tekintendő.

etranakogén dezaparvovekⁱA populációs adatok az összes, dózist kapó beteget magukban foglalták, egy beteg kivételével, aki a 15. hónapban a vizsgálattal nem összefüggő társbetegségben elhunyt.

ⁱⁱA populációs adatok az összes, dózist kapó beteget magukban foglalták, kivéve 1 beteget, aki a 15.

hónapban a vizsgálattal nem összefüggő társbetegségben elhunyt, 1 beteget, aki visszavonta a beleegyezését és 1 beteget, aki májátültetésen esett át a vizsgálattal nem összefüggő, egyidejűleg fennálló betegség miatt.

Az etranakogén dezaparvovek egyszeri adagolását követően a IX-es faktor aktivitásának klinikailag releváns növekedést figyelték meg, az egylépcsős (aPTI-n alapuló) vizsgálat alapján (lásd 7. táblázat). A IX-es faktor aktivitását kromogén teszttel is mérték, és az eredmények alacsonyabbak voltak az egylépcsős (aPTI-n alapuló) vizsgálat eredményeihez képest; a kromogén és az egylépcsős vizsgálattal meghatározott IX-es faktor aktivitás átlagos aránya 0,408 és 0,547 között mozgott az adagolás utáni 6–24. hónap időszakban.

7. táblázat Nem szennyezett[#] IX-es faktor aktivitás a 6., 12., 24. és 60. hónapban (FAS; egylépcsős (aPTI-n alapuló) vizsgálat)

	Kiindulás ¹ (N=54) ²	6 hónappal a dózis alkalmazása után (N=51) ²	12 hónappal a dózis alkalmazása után (N=50) ^{2#}	24 hónappal a dózis alkalmazása után ⁵ (N=50) ²	60 hónappal a dózis alkalmazása után ⁵ (N=48) ²
Átlag % (SD)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,66 (18,96)	36,09 (15,68)
Medián % (min, max)	1,0 (1,0; 2,0)	37,30 (8,2; 97,1)	39,90 (5,9; 113,0)	33,85 (4,7; 99,2)	35,45 (5,5; 74,5)
Változás a kiindulási értékhez képest	n.a.	36,18 (2,432)	38,81 (2,442)	34,13 (2,325)	33,98 (2,213)
Legkisebb négyzetes (LS) átlag (SE) ³ 95%-os CI 1 oldalas p-érték ⁴		31,41; 40,95 p<0,0001	34,01; 43,60 p<0,0001	29,57; 38,69 p<0,0001	29,63; 38,32 p<0,0001

Rövidítések: aPTT = aktivált parciális tromboplasztin idő; CI = konfidenciaintervallum; FAS = teljes elemzési állomány, amelybe beletartozik mind az 54 beteg, aki megkapta a dózist; LS = legkisebb négyzetek; max = maximum; min = minimum; n.a. = nem alkalmazható; SD = szórás; SE = standard hiba.

¹Kiindulás: a hiányzó kiindulási IX-es faktor aktivitást a vizsgálati alany B típusú hemofiliájának egyéni adatlapon jelentett korábbi súlyossága alapján pótolták. Ha a vizsgálati alany dokumentáltan súlyos IX-es faktorhiányban szenvedett (IX-es faktor plazmaszint $<1\%$), a kiindulási IX-es faktor aktivitási szintet 1% -nak vették. Ha a vizsgálati alany dokumentáltan közepesen súlyos IX-es faktorhiányban szenvedett (IX-es faktor plazmaszint $\geq 1\%$ és $\leq 2\%$ között), a kiindulási IX-es faktor aktivitási szintet 2% -nak vették.

²Nem szennyezett: az exogén IX-es faktor alkalmazását után a felezési idő 5-szörösének megfelelő időn belül levett vérmintákat kizárták. A szennyezettség meghatározásakor mind az exogén IX-es faktor alkalmazását, mind a vérvétel dátumát és időpontját figyelembe vették. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés utáni, nem szennyezett központi laboratóriumi értékek nulla értéket mutattak, a kiindulási értékhez viszonyított változásukat nulla értéként rendelték hozzá az elemzéshez, és a kiindulási érték utáni értékeiket a kiindulási értékkel tették egyenlővé. A kiindulási IX-es faktor értékét a betegek B típusú hemofiliájának az egyéni adatlapon dokumentált, korábbi súlyossága alapján számították ki. A FAS csoport részei voltak a következők: 1 beteg, aki a tervezett dózist csak 10% -át kapta, 2 beteg, akik a dózis alkalmazását követő 15. és 55. hónapban meghaltak, a kezeléssel össze nem kapcsolódó kísérőbetegség miatt, 1 beteg, akinél 1:3212-es titerű, már meglévő semlegesítő anti-AAV5 antitestek voltak jelen (klinikai vizsgálati teszttel meghatározva, ami 1:4417 titernek felel meg a kiterjesztett mérési tartományú semlegesítő anti-AAV5 antitestvizsgálat alapján), és nem reagált a kezelésre, 1 beteg, aki májátültetésen esett át nem kapcsolódó társbetegség miatt, valamint 2 beteg, akinél exogén IX-es faktorról való

szennyeződés történt. Ennek megfelelően a populációs adatok 54–47, nem szennyeződött mintavétellel rendelkező beteget foglaltak magukban.

³Legkisebb négyzetes átlag (SE): az ismételt mérések lineáris kevert modelljének átlaga, ahol a vizit, mint kategorikus kovariáns szerepelt.

⁴A 1 oldalas p-érték $\leq 0,025$ a kezelés utáni időszakra vonatkozóan a kiindulási érték felett, statisztikailag szignifikánsnak tekintendő.

⁵A 24. és 60. hónapra vonatkozóan az adatok ad-hoc elemzésen alapultak, és a p-értéket a multiplicitásra nem korrigálták.

A IX-es faktor fehérjeexpressziójának kezdete a dózis alkalmazása után a 3. héten végzett első nem szennyezett méréstől kezdve kimutatható volt. Általánosságban elmondható, hogy a IX-es faktor fehérje kinetikai profilja a kezelés utáni időszakban, bár változékonyabb volt, a IX-es faktor aktivitáshoz hasonló tendenciát követett.

A IX-es faktoraktivitás tartóssági elemzése a 6 hónapos időszakban stabil IX-es faktoraktivitás-szinteket igazolt a vizsgálat végéig a vizsgálatot befejező 50 beteg közül 49-nél (lásd 5.1 pont).. A tartóssági elemzés az etranakogén dezaparovok esetében hasonló tendenciát mutatott a IX-es faktor aktivitását illetően, mint az előd, vad típusú humán IX-es faktort kódoló rAAV5-hFIX génterápia esetében egy korábbi klinikai vizsgálatban, amely a dózis alkalmazása után 6 hónap és legfeljebb 8 év közötti időszakban stabil IX-es faktor aktivitást igazolt (lásd 5.3 pont). A 2b fázisú vizsgálatban az etranakogén dezaparovok-kezelés után elért IX. faktor aktivitási szintek mindhárom bevont betegnél stabilak maradtak 6 hónaptól a vizsgálat végéig, a dózis beadása után 5 évvel mérve.

Bár összességében számszerűen alacsonyabb átlagos IX-es faktor aktivitást figyeltek meg azoknál a betegeknél, akiknél már jelen volt semlegesítő anti-AAV5 antitest, nem azonosítottak klinikailag jelentős összefüggést a betegek már meglévő anti-AAV5 antitest-titere és a IX-es faktor aktivitása között a dózis alkalmazása utáni 18 hónapban (lásd a 8. táblázatot). Egy betegnél, akinél a szűrőkor 1:3212 volt a meglévő anti-AAV5 antitestek titerének értéke (klinikai vizsgálati teszttel meghatározva, ami 1:4417 titernek felel meg a kiterjesztett mérési tartományú semlegesítő anti-AAV5 antitestvizsgálat alapján), nem észleltek választ az etranakogén dezaparovok kezelésre, és nem volt IX-es faktor expresszió és aktivitás.

8. táblázat Endogén IX-es faktor aktivitási szintek a dózis alkalmazása után a már meglévő neutralizáló anti-AAV5 antitestekkel rendelkező és nem rendelkező betegeknél (FAS; egylépcsős (aPTI-n alapuló) vizsgálat).

				Kiinduláshoz viszonyított változás		
	Betegek száma	Átlagos IX-es faktor aktivitás (%) (SD)	Medián IX-es faktor aktivitás (%) (min, max)	Legkisebb négyzetes átlag (SE)[†]	95%-os CI	1 oldalas p-érték
Előzetesen meglévő semlegesítő anti-AAV5 antitestekkel						
Kiindulás	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0; 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
6. hónap	18	35,91 (19,02)	35,60 (8,2; 90,4)	30,79 (3,827)	23,26; 38,32	<0,0001
12. hónap	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5; 73,6)	31,59 (3,847)	24,02; 39,16	<0,0001
24. hónap	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1; 88,3)	28,35 (3,928)	20,62; 36,08	<0,0001
60. hónap	15	30,34 (14,,54)	30,90 (8,0; 57,1)	26,73 (4,080)	18,71; 34,75	<0,0001
Előzetesen meglévő semlegesítő anti-AAV5 antitestek nélkül						
Kiindulás	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0; 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
6. hónap	33	40,61 (18,64)	37,30	39,46 (3,172)	33,23;	<0,0001

	Betegek száma	Átlagos IX-es faktor aktivitás (%) (SD)	Medián IX-es faktor aktivitás (%) (min, max)	Kiinduláshoz viszonyított változás		
				Legkisebb négyzetes átlag (SE) [†]	95%-os CI	1 oldalas p-érték
			(8,4; 97,1)		45,69	
12. hónap	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9; 113,0)	43,07 (3,176)	36,83; 49,31	<0,0001
24. hónap	33	38,55 (19,19)	35,40 (4,7, 99,2)	37,40 (2,933)	31,64; 43,16	<0,0001
60. hónap	33	38,71 (15,68)	36,40 (5,0; 74,5)	37,56 (2,776)	32,11; 43,01	<0,0001

Rövidítések: FAS = teljes elemzési állomány, amelybe beletartozik mind az 54 beteg, aki megkapta a dózist; aPTT = aktivált parciális tromboplasztin idő; CI = konfidenciaintervallum; LS = legkisebb négyzet; max = maximum; min = minimum; n.a. = nem alkalmazható; SD = szórás; SE = standard hiba.

[†]Legkisebb négyzetes átlag (SE): az ismételt mérések lineáris kevert modelljének átlaga, ahol a vizit mint kategorikus kovariáns szerepelt.

[#]Nem szennyezett: az exogén IX-es faktor alkalmazását követő 5 felezési időn belül gyűjtött vérmintákat kizárták. A szennyeződés meghatározásakor mind az exogén IX-es faktor alkalmazásának dátumát, mind az idejét figyelembe vették. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés utáni, nem szennyezett, központi laboratóriumi érték nulla volt, a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változást nullának vették figyelembe ebben az elemzésben, és a kiindulás utáni értékeiket a kiindulási értékükkel egyenlőnek állították be. A kiindulási IX-es faktort a betegek esettanulmányi űrlapján dokumentált, a hemofília B kórtörténetében szereplő súlyosság alapján számították ki. A teljes analízis (FAS) 1 olyan beteget tartalmazott, aki a tervezett dózishoz csak 10%-át kapta, 2 olyan beteget, akik a dózis beadása után 15, illetve 55 hónappal haltak meg nem kapcsolódó társbetegség miatt, 1 olyan beteget, aki nem reagált a kezelésre, 2 olyan beteget, akiknél exogén IX-es faktort szennyeződött a vér, és 1 olyan beteget, akinél májátültetés történt nem kapcsolódó társbetegség miatt. Ennek megfelelően a populációs adatok 54–47 olyan beteget tartalmaztak, akiknél a mintavétel nem volt szennyezett.

A vizsgálat azt igazolta, hogy az dózis alkalmazása utáni 18. hónapban az etranakogén dezaparvovek jobb, mint a bevezető időszakban alkalmazott rendszeres exogén IX-es faktor profilaxis (lásd a 9. táblázatot). A IX-es faktorttal kezelt vérzéses epizódok esetében az ABR a dózis alkalmazását követő 7–18. hónapos időszakban 77%-kal csökkent (lásd 9. táblázat).

9. táblázat Az egy évre vetített vérzési gyakoriság a IX-es faktorttal kezelt vérzéses epizódok esetén

	≥6 hónapos bevezető időszak FAS (N=54)	7–18 hónappal a dózis alkalmazása után FAS (N=54)	7–60 hónappal a dózis alkalmazása után FAS (N=54)
IX-es faktorttal kezelt, vérzést nem tapasztaló betegek száma	37 (68,5%)	15 (27,8%)	24 (44,4%)
IX-es faktorttal kezelt vérzések száma	118	30	96
Korrigált ABR (95%-os CI) IX-es faktorttal kezelt vérzések esetén	3,65 (2,82; 4,74)	0,84 (0,41; 1,73)	1,82 (0,64; 5,19)
ABR arány a IX-es faktorttal kezelt vérzések esetében (a kezelést követően a bevezető kezeléshez képest) 2 oldalas 95%-os Wald CI 1 oldalas p-érték	-	0,23 (0,12; 0,46) p<0,0001	0,5 (0,18; 1,40) p<0,0943
Korrigált ABR (95%CI) a IX-es faktorttal kezelt spontán vérzések esetében	1,34 (0,87; 2,06)	0,45 (0,15; 1,39)	0,53 (0,20; 1,37)
ABR-arány a IX-es faktorttal kezelt spontán vérzések esetében (a kezelést	-	0,34	0,35 (0,13; 0,88)

követően a bevezető kezeléshez képest) 2 oldalas 95%-os Wald CI 1 oldalas p-érték		(0,11; 1,00) p=0,0254	p=0,0133
Korrigált ABR (95%CI) IX-es faktorra kezelt ízületi vérzések esetén	2,13 (1,58, 2,88)	0,44 (0,19, 1,00)	0,35 (0,18; 0,68)
ABR arány a IX-es faktorra kezelt ízületi vérzések esetében (a kezelést követően a bevezető kezeléshez képest) 2 oldalas 95%-os Wald CI 1 oldalas p-érték	-	0,20 (0,09; 0,45) p<0,0001	0,15 (0,08; 0,28) p<0,0001

Rövidítések: ABR = egy évre vetített vérzési gyakoriság; FAS = teljes elemzési állomány, amelybe beletartozik mind az 54 vizsgálati alany, aki megkapta a dózist; CI = konfidenciaintervallum.

A kezelést követő 7–60. hónapban a IX-es faktorra kezelt vérzéses epizódok ABR-je továbbra is 50%-kal csökkent a bevezető időszakhoz képest (lásd 9. táblázat).

A IX-es faktorpótló terápia átlagos fogyasztása szignifikánsan, 248 825,0 NE/év/beteg (98,42%; 1 oldalas p<0,0001) mértékben csökkent a 7. és 18. hónap között, és 248 392,6 NE/év/beteg (96,52%; 1 oldalas p<0,0001) mértékben a 7. és 24. hónap között az etranakogén dezaparvovek kezelés után, a bevezető időszakban végzett rendszeres IX-es faktor profilaxishoz képest. A 21. naptól a 7–24. hónapig a 54 kezelt betegből 52-nél (96,3%) a továbbiakban nem volt a folyamatos rendszeres IX-es faktor profilaxisra. A 24. és 60. hónap között egy beteg tért vissza a rendszeres, folyamatos IX-es faktor profilaxishoz. Az 54 beteg közül 51 (94,4%) mentes maradt a rendszeres, folyamatos IX-es faktor profilaxistól a 21. naptól a fennmaradó követési időszakig, ami csökkent kezelési teherrel járó, tartós terápiás hatást mutat.

Összességében hasonló eredményeket figyeltek meg a III. fázisú vizsgálatban a dózis alkalmazását követő 24. és 60. hónapban. Megjegyzendő, hogy az etranakogén dezaparvovekból származó IX-es faktorra szembeni neutralizáló inhibitorok hatása egyik betegnél sem volt kimutatható a dózis alkalmazását követő 5 év során. Hasonlóképpen, a IIb. fázisú vizsgálatban részt vevő 3 beteg egyikénél sem mutattak ki neutralizáló gátló hatásra utaló jeleket a dózis alkalmazását követő 5 év során. A 3 betegnél a IX-es faktoraktivitás klinikailag releváns növekedését mutatták ki, és a dózis alkalmazását követő 5 év alatt abbahagyták a rutinszerű IX-es faktorpótló profilaxist.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Hemgenix vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a B típusú hemofília kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Feltételes jóváhagyás

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Eloszlás, biotranszformáció és elimináció

A májban termelt etranakogén dezaparvovek-származék IX-es faktorfehérje várhatóan hasonló eloszlási és katabolikus útvonalakon megy keresztül, mint az endogén natív IX-es faktorfehérje a IX-es faktorhiányban nem szenvedő személyeknél (lásd 5.1 szakaszt).

A vektor DNS-ürítésének klinikai farmakokinetikája

Az etranakogén dezaparvovek beadását követően jellemezték a DNS-ürítés farmakokinetikáját, kvantitatív polimerázláncreakció- (PCR) vizsgálat segítségével, amellyel a vektor DNS-szekvenciáit vér-, illetve ondómintákban mutatták ki. Ez a vizsgálat érzékeny a transzgén DNS-re, beleértve a lebomlott DNS-fragmentumokat is. Nem jelzi, hogy a DNS jelen van-e a vektor kapszidjában, a sejtekben vagy a mátrix folyékony fázisában (pl. vérplazma, ondófolyadék), illetve, hogy fertőző vektor van-e jelen.

A III. fázisú vizsgálatban a vérben (n = 53/54) és az ondóban (n = 42/54) 4 óra, illetve 42 nap medián idővel (T_{max}) kimutatható vektor-DNS-t figyeltek meg a dózis alkalmazása utáni maximális vektor-DNS koncentráció mellett. Az átlagos maximális koncentráció $2,2 \times 10$ kópia/ml és $3,8 \times 10$ kópia/ml volt a vérben, illetve az ondóban. A mátrixban a maximum elérése után a transzgén DNS-koncentráció folyamatosan csökken. A betegeknek a DNS-ürítés tekintetében negatív státuszt úgy határozták meg, hogy 3 egymást követő mintában a vektor DNS-koncentráció a kimutatási határérték (<LOD) alatt volt. Ezt a meghatározást alkalmazva a betegek 56%-a (30/54) érte el a vektor-DNS-mentességet a vérben, és 69%-a (37/54) az ondóban a 24. hónapra. Több alany nem küldte vissza a biztosította a kívánt számú vér- és ondómintát, hogy a definíciónak megfelelően értékelni lehessen a DNS-ürítés állapotát (n = 9, beleértve 2 beteget, akiktől nem vettek mintát).

Az utolsó 2 rendelkezésre álló, egymást követő mintából kapott DNS-ürítési eredményeket figyelembe véve, miközben a hiányzó mintákat számolták el, vér esetében összesen 54-ből 40 (74%), ondó esetében pedig 54-ből 47 (87%) betegnél állapították meg, hogy 24 hónappal a dózis alkalmazása után már nem volt jelen vektor-DNS.

A 60. hónapban a vektor-DNS kiürülését, a definíciónak megfelelően és a hiányzó mintákat figyelembe véve, a betegek 90,7%-ánál (49/54) igazolták a vérben, és 83,3%-ánál (45/54) a spermában.

A vektorvírus kiürüléséig eltelt medián idő 52,6 hét volt a vérben és 43,7 hét a spermában a dózis beadása után 60 hónappal.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A III. fázisú vizsgálatban a betegek többségének (n=45) vesefunkciója normális volt (kreatinin-clearance (CLCr) = ≥ 90 ml/perc a Cockcroft–Gault-egyenlet szerint), 7 betegnél enyhe veseelégtelenség (CLCr = 60–89 ml/perc) és 1 betegnél mérsékelt veseelégtelenség (CLCr = 30–59 ml/perc) volt kimutatható.

E betegek között nem észleltek klinikailag releváns különbségeket a IX-es faktor aktivitásában.

Az etranakogén dezaparvoveket nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban (CLCr = 15–29 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben (CLCr <15 ml/perc) szenvedő betegeknek.

Májkárosodásban szenvedő betegek

A III. fázisú vizsgálatban a kiinduláskor különböző mértékű májszteatózisban szenvedő betegeknek nem mutatkozott klinikailag releváns eltérő IX-es faktoraktivitási szint.

Súlyos májkárosodásban és előrehaladott fibrózisban szenvedő betegeket nem vizsgáltak (lásd 4.2 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Általános toxicitás

A preklinikai vizsgálatokat a humán IX-es véralvadási faktor vad típusát (rAAV5-hFIX) expresszáló rekombináns adeno-asszociált vírus 5-ös szerotípusát (rAAV5) alkalmazó génterápiás készítménnyel kezdték meg. Az etranakogén dezaparvovek (rAAV5-hFIX-Padua) később az rAAV5-hFIX-ből került kifejlesztésre a humán IX-es faktor transzgénjébe történő 2 nukleotidos változtatással, ezáltal létrehozva a IX-es faktor természetben előforduló Padua-variánsát, amely jelentősen megnövelt aktivitást mutat (lásd 5.1 pont).

A megfigyelhető káros hatást nem okozó szintet (No Observed-Adverse-Effect-Level, NOAEL) 9×10^{13} gc/ttkg-nál figyelték meg főemlősökben, ami körülbelül 5-ször nagyobb, mint a 2×10^{13} gc/ttkg értéknek megfelelő humán etranakogén dezaparvovek dózis.

Az etranakogén dezaparovok és elődje, a humán vad típusú IX-es faktor génterápia biológiai eloszlását egerekben és főemlősökben vizsgálták intravénás beadást követően. Mindkét vektor és transzgen-expressziójuk esetében megerősítették a dózisfüggő preferenciális eloszlást a májban.

Genotoxicitás

A rAAV5-hFIX esetében értékelték a genotoxikus és reprodukív kockázatokat. A gazdaszervezet genomi DNS-ében az integrációs helyek elemzését olyan egerek és főemlősök májszövetén végezték el, amelyekbe rAAV5-hFIX-et fecskendeztek legfeljebb $2,3 \times 10^{14}$ gc/ttkg dózisban, ami körülbelül 10-szer nagyobb, mint a humán klinikai dózis. A kinyert rAAV5-hFIX vektor DNS-szekvenciák szinte kizárólag episzomális formákat képviseltek, amelyek nem integrálódtak a gazdaszervezet DNS-ébe. A fennmaradó alacsony szintű integrált rAAV5-hFIX DNS a gazdagenomban oszlott el, és nem volt preferált integráció a humán malignus transzformáció közvetítésével összefüggő génekbe (lásd 4.4 pont AA vektorintegráció következtében kialakuló rosszindulatú daganatos betegségek kockázata).

Karcinogenitás

Az etranakogén dezaparovok esetében nem végeztek külön karcinogenitási vizsgálatokat. Bár nincsenek teljesen megfelelő állatmodellek az etranakogén dezaparovok tumorogén és karcinogén potenciáljának humán vonatkozású vizsgálatára, a toxikológiai adatok nem adnak okot a tumorogén hatással kapcsolatos aggodalomra.

Reprodukív és fejlődési toxicitás

Az etranakogén dezaparovokkal nem végeztek célzott reprodukív és fejlődési toxicitási vizsgálatokat, beleértve az embrionális-magzati és termékenységi vizsgálatokat, mivel a Hemgenix készítménnyel kezelendő betegpopuláció többségét férfiak teszik ki. Egereken értékelték a csírvonallal történő átvitel kockázatát $2,3 \times 10^{14}$ gc/ttkg rAAV5-hFIX, azaz az embereknél ajánlottánál körülbelül 10-szer nagyobb dózis beadása után. A rAAV5-hFIX beadása a hím állatok szaporító szerveiben és spermájában kimutatható vektor-DNS-t eredményezett. Azonban ezen egerek, kezelésben nem részesült nőstény állatokkal történő párosztatását követően, 6 nappal a beadást követően a rAAV5-hFIX vektor DNS-e nem volt kimutatható sem a nőstény szaporítószöveiben, sem az utódokban, ami azt jelzi, hogy nem történt apai csírvonallal történő átvitel.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szacharóz
Poliszorbát-20
Kálium-klorid
Kálium-foszfát
Nátrium-klorid
Nátrium-foszfát
Sósav (a pH beállítására)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

36 hónap

A Hemgenix felengedve és hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) kerül forgalomba (lásd 6.4 pont).
A teljes 36 hónapos eltarthatóság magában foglalja a gyártónál fagyaszttva tárolt legfeljebb 34 hónapot, és a felengedés után hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolt legfeljebb 2 hónapot.

Hígítás után

A Hemgenix 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal hígítva (lásd 6.6 pont) 15–25 °C-on tárolható az infúziós zsákban, fénytől védve. Az etranakogén dezaparovok dózist azonban az elkészítését követő 24 órán belül be kell adni a betegnek.

A hígítás utáni stabilitást polietilén/polipropilén (PE/PP) kopolimer, polivinil-klorid- (PVC) mentes infúziós zsákok esetében állapították meg 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldattal.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható.

Ne használja a Hemgenixet a külső dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolja.

Használat előtt hígítandó.

Az elkészített gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml oldat I-es típusú üvegből készült injekciós üvegben, dugóval (klórbutilgumi), lepattintható fedelű alumínium kupakkal.

A Hemgenix 10 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegben kerül forgalomba.

Az egyes kész kiszerelésekben lévő injekciós üvegek teljes száma megfelel az egyes betegek testsúlytól függő adagolási igényének, és a csomagoláson szerepel.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A gyógyszer kezelése vagy beadása előtti óvintézkedések

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat (GMO) tartalmaz.

Az etranakogén dezaparovok előkészítése és beadása során egyéni védőfelszerelést kell viselni, beleértve a kesztyűt, védőszemüveget, védőruhát és maszkot.

Az etranakogén dezaparovok előkészítése beadás előtt

1. Az etranakogén dezaparovok előkészítése és beadása során aszeptikus technikákat kell alkalmazni.
2. Ne tegye ki az etranakogén dezaparovoc-et ultraibolya sugárzással működő fertőtlenítő lámpa fényének.
3. Az etranakogén dezaparovok injekciós üveg(ek)et csak egyszer szabad felhasználni (egyszer használatos injekciós üveg(ek)).
4. Ellenőrizze az etranakogén dezaparovok szükséges dózisát a beteg testtömege alapján. Az egyes kész kiszerelésekben lévő injekciós üvegek teljes száma megfelel az egyes betegek testtömegtől függő adagolási igényének.

Példaszámítás 72 kg-os beteg számára:

A beteg testtömege	Etranakogén dezaparovok-dózis (ml) = testtömeg × 2	Szükséges injekciós üvegek száma* = az etranakogén dezaparovok dózisa (ml) osztva 10-zel, majd felkerekítve a legközelebbi egész injekciós üvegek számára
--------------------	---	---

72 kg	144 mL	15
-------	--------	----

* A beteg hígítandó etranakogén dezaparvovek dózisának teljes térfogata kisebb lehet, mint a szükséges injekciós üveg teljes térfogata.

A beteg dózis kiszámításához használt testtömegét a legközelebbi egész kilogrammra kerekítve kell megadni.

Példa:

72,1 kg és 72,4 kg közötti testtömegű beteg esetén 72 kg-ot használjon.

72,5 kg és 72,9 kg közötti testtömegű beteg esetén 73 kg-ot használjon.

5. Az etranakogén dezaparvovek készítményt beadás előtt 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekcióval kell hígítani.
 - Hígítás előtt ellenőrizze az etranakogén dezaparvovek mindegyik injekciós üvegét.
 - o Ha részecskék, zavarosodás vagy elszíneződés látható, ne használja az injekciós üveg(ek)e)t.
 - o - Óvatosan körkörös mozdulatokkal mozgassa meg az injekciós üvegeket 3-szor (kb. 10 másodpercig), hogy homogenizálja az etranakogén dezaparvovec-szuspenziót. A habzás elkerülése érdekében ne rázza az etranakogén dezaparvovec injekciós üveg(ek)e)t.
 - Szívjon fel a kiszámított Hemgenix dózis térfogatának (ml) megfelelő mennyiséget a 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekciót tartalmazó 500 ml-es infúziós zsák(ok)ból. A felszívandó térfogat a beteg testsúlyától függően változik.
 - o A <120 kg testtömegű betegek esetében a teljes Hemgenix dózisnak (ml) megfelelő mennyiségű 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekciót szívjon fel egy 500 ml-es infúziós zsákból.
 - o ≥ 120 kg testtömegű betegek esetében a Hemgenix teljes dózisának (ml) megfelelő mennyiségű 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekciót két 500 ml-es infúziós tasakból kell eltávolítani, úgy, hogy az egyes 500 ml-es infúziós zsákokból a térfogat felét kell felszívni.
 - Szívja ki az etranakogén dezaparvovek oldatot minden injekciós üvegből egy 20 G-os tűvel és fecskendővel.
 - Ezt követően adja hozzá a szükséges etranakogén dezaparvovek-dózist az infúziós zsák(ok)hoz, hogy az egyes infúziós zsákokban lévő össztérfogat ismét elérje az 500 ml-t.
6. A Hemgenix dózist közvetlenül a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióhoz adja hozzá. A hígítás során ne az infúziós zsákban lévő levegőbe fecskendezze be a Hemgenix dózist.
7. Óvatosan fordítsa meg az infúziós zsák(ok)at legalább 3-szor (kb. 10 másodpercig), hogy az oldatot összekeverje és biztosítsa a hígított készítmény egyenletes eloszlását.
8. A habzás elkerülése érdekében:
 - Ne rázza az etranakogén dezaparvovekelőkészített infúziós zsák(ok)at.
 - Ne használjon szűrőtűt az etranakogén dezaparvovek előkészítése során.
9. A kiömlés és/vagy aeroszolképződés kockázatának csökkentése érdekében az infúziós zsák(ok)at steril 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekcióval előre feltöltött infúziós csőhöz csatlakoztatva kell biztosítani.
10. A steril 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekcióval előre feltöltött infúziós csövet használat előtt a fő intravénás infúziós vezetékhez kell csatlakoztatni, amelyet szintén steril 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekcióval kell feltölteni.
11. Kizárólag 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekciót használjon, mivel az etranakogén dezaparvovek stabilitását más oldatokkal és hígítószerrel nem határozták meg.
12. A hígított etranakogén dezaparvovek-oldatot ne infundálja más készítményekkel egy intravénás vezetékben.
13. Ne használjon centrális vénás katétert vagy portot.

Alkalmazás

14. A hígított etranakogén dezaparvoveket beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell. A hígított etranakogén dezaparvoveknek tiszta, színtelen oldatnak kell lennie. Ha az infúziós zsákban részecske,

homályosság vagy elszíneződés látható, ne szabad felhasználni az etranakogén dezaparovcek készítményt.

15. A készítményt hígítás után a lehető leghamarabb használja fel. A hígított készítmény 6.3 pontban megadott tárolási idejét nem szabad túllépni.
16. Használjon poliéterszulfonból (PES) készült beépített (in-line) 0,2 µm-es szűrőt.
17. A hígított etranakogén dezaparovcek-oldatot perifériás vénába kell beadni külön intravénás infúziós vezetéken, egy perifériás vénás katéteren keresztül.
18. Az etranakogén dezaparovcek-oldatot szigorúan a 4.2 pontban megadott infúziós sebesség(ek)et betartva kell infundálni. A dózist az elkészítést követő ≤24 órán belül be kell adni (lásd 4.2 pont).
19. Miután az infúziós zsák(ok) teljes tartalmát beadták, az infúziós vezetéket ugyanolyan infúziós sebességgel 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekcióval át kell öblíteni, hogy az összes etranakogén dezaparovcek bejusson.

Intézkedések véletlen expozíció esetén

Véletlen expozíció esetén a gyógyszeripari hulladéokra vonatkozó helyi útmutatást kell követni.

- Véletlen szembe jutás esetén azonnal öblítse ki a szemet vízzel legalább 15 percig. Ne használjon alkoholos oldatot.
- Véletlen tűsúrás esetén segítse elő a seb vérzését, és szappannal és vízzel alaposan mossa le az injekció beadásának területét.
- Bőrrel való véletlen érintkezés esetén az érintett területet legalább 15 percig szappannal és vízzel alaposan meg kell tisztítani. Ne használjon alkoholos oldatot.
- Véletlen belégzés esetén vigye a személyt friss levegőre.
- Véletlen orális expozíció esetén bőségesen öblítse ki a száját vízzel.
- Ezt követően minden esetben kérjen orvosi segítséget.

Az etranakogén dezaparovcekkel potenciálisan érintkező munkafelületeket és anyagokat a használat után megfelelő vírusölő hatású fertőtlenítőszerrel (pl. klóros fertőtlenítőszerrel pl. 0,1%-os (1000 ppm) klórtartalmú hipoklorittal) kell fertőtleníteni.

A gyógyszer megsemmisítésekör alkalmazandó óvintézkedések

A fel nem használt gyógyszert és a Hemgenix készítménnyel esetlegesen érintkezésbe került eldobható anyagokat (szilárd és folyékony hulladék) a gyógyszeripari hulladékokra vonatkozó helyi útmutatónak megfelelően kell megsemmisíteni.

A gondozókat tájékoztatni kell a Hemgenix alkalmazása során a szennyezett gyógyászati segédeszközökből keletkező hulladékok megfelelő kezeléséről.

Az etranakogén dezaparovcekkel potenciálisan érintkező munkafelületeket és anyagokat a használat után megfelelő vírusölő hatású fertőtlenítőszerrel (pl. klóros fertőtlenítőszerrel pl. 0,1%-os (1000 ppm) klórtartalmú hipoklorittal) kell fertőtleníteni, majd lehetőség szerint autoklávozni kell.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA (I)

EU/1/22/1715/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. február 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2026. január 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Genezen MA, Inc.
113 Hartwell Avenue
Lexington, MA 02421
Amerikai Egyesült Államok

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A Hemgenix egyes tagállamokban történő bevezetése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának (MAH) egyeztetnie kell a nemzeti illetékes hatóságokkal az oktatási program tartalmáról és formátumáról.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden olyan tagállamban, ahol a Hemgenixet forgalmazzák, minden olyan egészségügyi szakember és beteg/gondozó, aki várhatóan felírja, alkalmazza vagy felügyeli a Hemgenix alkalmazását, hozzáférjen az alábbi oktatási csomagokhoz, illetve megkapja azokat. Ezeket a csomagokat lefordítják a helyi nyelvre, hogy az orvosok és a betegek megértsék a javasolt enyhítő intézkedéseket:

- Orvosi oktatási anyag;
- Betegtájékoztató csomag.

Az Orvosi oktatási anyag a következőkből áll:

- Útmutató egészségügyi szakemberek számára;
- Alkalmazási előírás
- Útmutató a betegek/ápolók számára;
- A betegkártya.

A Betegtájékoztató csomag a következőkből áll:

- Útmutató a betegek/ápolók számára;
- Betegkártya;
- Betegtájékoztató.

Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutató legfontosabb üzenetei:

- A beteg tájékoztatása a hepatotoxicitás fontos azonosított kockázatáról, valamint a horizontális és csírvonallal történő átvitel, a IX-es faktor-inhibitorok kialakulásának, a vektor genomintegrációjával kapcsolatos rosszindulatú daganatos megbetegedések és a thromboembolia fontos lehetséges kockázatairól, valamint arról, hogy ezek a kockázatok hogyan minimalizálhatók.
- A kezeléssel kapcsolatos döntés meghozatala előtt az egészségügyi szakembernek a Hemgenix mint kezelési lehetőség bemutatásakor meg kell beszélnie a beteggel a Hemgenix kockázatait, előnyeit és a bizonytalanságokat, beleértve a következőket:
 - A Hemgenix alkalmazása bizonyos esetekben kortikoszteroidok adását teszi szükségessé az a gyógyszer által esetlegesen előidézett májkárosodás kezelése érdekében. Ez megköveteli a betegek májfunkciójának megfelelő nyomon követését és a májkárosító gyógyszerek vagy szerek egyidejű alkalmazásának elkerülését a hepatotoxicitás és a Hemgenix esetleges csökkent terápiás hatásával járó kockázat minimalizálása érdekében.
 - A magas, meglévő semlegesítő anti-AAV5 antitestszint csökkentheti a Hemgenix-kezelés hatásosságát; a betegeknél a Hemgenix-kezelés előtt meg kell vizsgálni a meglévő semlegesítő anti-AAV5 antitestek titerét.
 - Fennáll annak a lehetősége, hogy a Hemgenix-kezelésre nem reagálnak. Azok a betegek, akik nem reagálnak a kezelésre, továbbra is ki vannak téve a hosszú távú kockázatoknak.
 - A kezelés hosszú távú hatása nem jósolható meg.
 - Nem tervezik a gyógyszer újbóli alkalmazását a nem reagáló betegeknél, illetve azoknál, ahol a válasz megszűnik.
 - A betegeknél meg kell vizsgálni a IX-es faktor inhibitorok jelenlétét, IX-es faktor inhibitorok kialakulásának nyomon követése érdekében.
 - A betegeket emlékeztetni kell a hosszú távú hatások nyomon követésére szolgáló regiszterbe való felvétel fontosságára.
 - Az egészségügyi szakembernek át kell adniuk a betegeknél szóló útmutatót és a betegkártyát a betegeknél.

A betegnek/ápolónak szóló útmutató legfontosabb üzenetei:

- A Hemgenix-kezeléssel járó előnyök és kockázatok teljes körű megértésének fontossága, a hosszú távú hatásokról ismert és még nem ismert információk, mind a biztonságossággal, mind a hatásossággal kapcsolatban.

- Ezért a kezelés megkezdéséről szóló döntés meghozatala előtt az orvos a következőket fogja megbeszélni a beteggel:
 - A Hemgenix bizonyos esetekben kortikoszteroidokkal történő kezelést tesz szükségessé a gyógyszer által okozott májkárosodás leküzdése érdekében, és az orvos gondoskodik arról, hogy a betegek rendelkezésre álljanak a Hemgenixre adott válasz ellenőrzése és a máj egészségi állapotának értékelése céljából végzett rendszeres vérvizsgálatokhoz. A betegeknek tájékoztatniuk kell az egészségügyi szakembert a kortikoszteroidok vagy más immunszuppresszív szerek jelenlegi alkalmazásáról. Ha a beteg nem szedhet kortikoszteroidokat, az orvos alternatív gyógyszereket javasolhat a májproblémák kezelésére.
 - A vektorral szembeni meglévő immunitás csökkentheti a Hemgenix-kezelés hatásosságát; a betegeknek a Hemgenix-kezelés előtt meg kell vizsgálni a meglévő semlegesítő anti-AAV5 antitestek titerét.
 - A Hemgenix-kezelés nem minden beteg számára jelenthet előnyt. A kezelésre nem reagáló betegek továbbra is hosszú távú kockázatoknak vannak kitéve.
 - Részletezi, hogy a horizontális és csíravonallal történő átvitel, a IX-es faktor inhibitorok kialakulása, a vektor genomintegrációjával kapcsolatos rosszindulatú daganatos megbetegedések és a tromboembólia fontos potenciális kockázatai hogyan ismerhetők fel és minimalizálhatók az orvosok által javasolt rendszeres ellenőrzéssel, beleértve azt is, hogy:
 - A betegnek tromboembóliás eseményre utaló tünetek esetén azonnal orvoshoz kell fordulnia.
 - A reprodukció nemzöképes férfi betegeknek vagy fogamzóképes női partnereiknek a Hemgenix beadását követően egy évig mechanikus fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.
 - A Hemgenix vírusvektor komponens tartalmaz, és a rosszindulatú daganat kialakulásának fokozott kockázatával járhat. A Hemgenix-kezelést követően legalább 5 évig rendszeres májmegfigyelésre van szükség azoknál a betegeknek, akiknél a hepatocelluláris karcinóma kockázati tényezői már fennállnak.
 - A betegek nem adhatnak vért, nem adományozhatnak spermát vagy szerveket, szöveteket és sejteket transzplantáció céljából.
 - A beteg kapni fog egy betegkártyát, amelyet minden orvosnak vagy nővérnek fel kell mutatnia, amikor orvosi vizsgálaton jelenik meg.
 - A betegnyilvántartásban való részvétel fontossága a 15 éves hosszú távú felügyelet érdekében.

A betegkártya legfontosabb üzenetei:

- Ez a kártya tájékoztatja az egészségügyi szakembereket arról, hogy a beteg Hemgenixet kapott a B típusú hemofília kezelésére.
 - A betegnek a betegkártyát minden alkalommal fel kell mutatnia az orvosnak vagy a nővérnek
 - A betegnek tromboembóliás eseményre utaló tünetek esetén orvoshoz kell fordulnia
 - A betegnek az orvos utasításai szerint rendszeres vérvizsgálatokon és vizsgálatokon kell részt vennie
 - A kártyán figyelmeztetni kell az egészségügyi szakembereket, hogy a betegnek a Hemgenix alkalmazásával járó májtoxicitás kockázatának minimalizálása érdekében kortikoszteroid-kezelésre lehet szüksége
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Az etranakogén dezaparovok hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának további jellemzése érdekében súlyos és közepesen súlyos B típusú hemofiliában (veleszületett IX-es faktorhiány) szenvedő	2044. december 31.

felőtt betegeknel, akiknek a körtörténetében nem szerepel IX-es faktor-inhibitor, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania egy regiszterből származó vizsgálat végső elemzési jelentését egy elfogadott protokoll szerint.	
---	--

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14.a. cikkének- (4) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Az etranakogén dezaparovok hatásosságának és biztonságosságának megerősítése érdekében a súlyos és közepesen súlyos B típusú hemofiliában (veleszületett IX-es faktorhiány) szenvedő felőtt betegeknel, akiknek a körtörténetében nem szerepel IX-es faktor-inhibitor, függetlenül a kiindulási anti-AAV5 semlegesítő antitest titerétől, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a CSL222_4001 vizsgálatba beválasztott első 50 vizsgálati alany után be kell nyújtania az 1 éves utánkövetéses időközi elemzési jelentést.	2026. december 31.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Hemgenix 1×10^{13} genomkópia/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
etranakogén dezaparovok

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Az etranakogén dezaparovok milliliterenként 1×10^{13} genomkópiát tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharóz, poliszorbát-20, kálium-klorid, kálium-dihidrogén-foszfát, nátrium-klorid, nátrium-hidrogén-foszfát, sósav (a pH beállításához), injekcióhoz való víz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

10 ml injekciós üveg $\times$ (a beteg dózisához szükséges injekciós üvegek száma)
Betegspecifikus csomag, amely elegendő mennyiségű injekciós üveget tartalmaz az egyes betegek adagolásához

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri használatra
Alkalmazás előtt olvassa el a csomagolásban elhelyezett tájékoztatót.
Hígítás után intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben. tárolandó.
Nem fagyasztható.
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat tartalmaz.
A gyógyszeripari hulladékra vonatkozó helyi útmutatónak megfelelően kell ártalmatlanítani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/2201715/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hemgenix 1×10^{13} genomkópia/ml steril koncentrátum
etranakogén dezaparovcek
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Hemgenix 1 x 10¹³ genomkópia/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz etranakogén dezaparovok

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- Kezelőorvosa át fog adni Önnek egy betegkártyát. Olvassa el figyelmesen, és kövesse a rajta szereplő utasításokat.

A betegájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Hemgenix, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Hemgenix alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Hemgenix-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Hemgenix-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Hemgenix, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Hemgenix, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Hemgenix egy génterápiás készítmény, ami az etranakogén dezaparovok nevű hatóanyagot tartalmazza. A génterápiás készítmény úgy fejti ki hatását, hogy egy gént juttat a szervezetbe egy genetikai hiba kijavítására.

A Hemgenixet súlyos és közepesen súlyos B típusú hemofília (veleszületett IX-es faktorhiány) kezelésére alkalmazzák olyan felnőtteknél, akiknél jelenleg vagy korábban nem képződött inhibitor (semlegesítő ellenanyag) a IX-es faktorfehérjével szemben.

A B típusú hemofiliában szenvedő emberek a IX-es faktor (a véralvadáshoz és a vérzés megállításához szükséges alapvető fehérje) előállításához szükséges gén megváltozott formájával születnek. A B típusú hemofiliában szenvedő embereknél a IX-es faktor szintje nem elegendő, és hajlamosak a belső vagy külső vérzéses epizódokra.

Hogyan fejti ki a hatását a Hemgenix?

A Hemgenix hatóanyaga egy olyan vírusról alapul, amely emberekben nem okoz betegséget. Ezt a vírust úgy módosították, hogy ne tudjon elterjedni a szervezetben, de képes a IX-es faktor gén egy példányát a májsejtekbe juttatni. Ez lehetővé teszi, hogy a máj termelje a IX-es faktorfehérjét, és növelje a vérben a működőképes IX-es faktor szintjét. Ez segíti a vér normálisabb alvadását, és megakadályozza vagy csökkenti a vérzéses epizódokat.

2. Tudnivalók a Hemgenix alkalmazása előtt

Önnek nem szabad Hemgenixet adni

- Ha allergiás az etranakogén dezaparovokre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- Ha Ön aktív fertőzésben szenved, ami vagy akut (rövid távú) fertőzés, vagy krónikus (hosszú távú) fertőzés, amit gyógyszerekkel nem lehet kontrollálni.
- Ha az Ön mája előrehaladott májfibrózis (szöveti hegesedés és megvastagodás) vagy cirrózis (hosszú távú májkárosodás miatti hegesedés) miatt nem működik megfelelően.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre, vagy ha a fentiek közül bármelyikben bizonytalan, kérjük, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt megkapja a Hemgenixet.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Hemgenix-kezelés előtt

Kezelőorvosa több vizsgálatot is el fog végezni, **mielőtt** Hemgenix-kezelést kapna.

Antitest-vérvizsgálat

Kezelőorvosa a Hemgenix-kezelés előtt vérvizsgálatokat fog végezni bizonyos antitestek (fehérjék) kimutatására, többek között:

- Vérvizsgálat az humán IX-es faktorfehérje elleni antitestek (IX-es faktorgátlók) jelenlétének ellenőrzésére az Ön vérében.
Ha a tesztje pozitív ezekre az antitestekre, körülbelül 2 hét múlva újabb vizsgálatot végeznek. Ha mind az első teszt, mind az ismételt teszt eredménye pozitív, a Hemgenix adagolását nem kezdik el.
- A Hemgenix előállításához használt vírustípus elleni, az Ön vérében lévő antitestek mennyiségének ellenőrzésére szolgáló vérvizsgálat is végezhető.

A máj egészsége

Annak eldöntése érdekében, hogy ez a gyógyszer alkalmas-e az Ön számára, orvosa a Hemgenix-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni fogja az Ön májának egészségi állapotát, és elvégzi a következő vizsgálatokat:

- Vérvizsgálatok a vérében lévő májenzim szintjének ellenőrzésére
- Vérvizsgálatok aktív májfertőzés (hepatitisz B és C) kimutatására
- Máj ultrahangvizsgálat
- Elasztográfiás vizsgálat a máj hegesedésének vagy megvastagodásának ellenőrzésére.

A Hemgenix infúzió alatt vagy röviddel az infúzió után

Kezelőorvosa a Hemgenix infúzió **alatt vagy röviddel az infúzió után** monitorozni fogja Önt.

Infúzióval összefüggő reakciók.

Az infúzióval összefüggő mellékhatások a Hemgenix infúzió beadása alatt vagy röviddel azt követően jelentkezhetnek. Kezelőorvosa a Hemgenix infúzió alatt és annak beadása után legalább 3 órán keresztül monitorozni fogja Önt.

- Az ilyen mellékhatások tüneteit a 4. „Lehetséges mellékhatások” című pont tartalmazza. **Azonnal** tájékoztassa kezelőorvosát vagy a nővért, ha ezeket vagy bármilyen más tünetet tapasztal az infúzió alatt vagy röviddel az infúzió után.

- A tüneteitől függően az infúzió lassítható vagy megszakítható. Ha az infúziót megszakítják, azt lassabb ütemben újra lehet kezdeni, amikor az infúziós reakció megszűnik. Kezelőorvosa azt is mérlegelheti, hogy az infúziós reakció kezelésének elősegítése érdekében kapjon-e kortikoszteroidokat (pl. prednizolon vagy prednizon).

A Hemgenix-kezelés után

A Hemgenix-kezelés **után** kezelőorvosa továbbra is ellenőrizni fogja az Ön egészségi állapotát. **Fontos**, hogy **megbeszélje kezelőorvosával ezeket a vérvizsgálatoknak az ütemezését**, hogy azokat szükség szerint el lehessen végezni.

Májenzimek

A Hemgenix olyan választ vált ki az Ön immunrendszerében, amely bizonyos transzaminázoknak nevezett májenzimek megnövekedett szintjéhez vezethet az vérben (transzaminitisz). Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön májenzimszintjét, hogy megbizonyosodjon arról, hogy a gyógyszer megfelelően hat:

- Legalább az első 3 hónapban, miután megkapta a Hemgenixet, hetente egyszer vérvizsgálatot fognak végezni, hogy ellenőrizzék a májenzimszintjét.
 - Ha a májenzimszintek emelkedését tapasztalják, gyakrabban végezhetnek vérvizsgálatot a májenzimszintek ellenőrzésére, amíg azok vissza nem térnek a normálértékre. Előfordulhat, hogy egy másik gyógyszert (kortikoszteroidokat) is szednie kell e mellékhatások kezelésére.
 - Kezelőorvosa szükség esetén további vizsgálatokat is végezhet, hogy kizárja a májenzimek emelkedésének egyéb okait, szükség esetén a májbetegségekben jártas orvossal konzultálva.
- Kezelőorvosa a 4. hónaptól kezdődően háromhavonta, a Hemgenix adását követő egy évig meg fogja ismételni a májenzim-vizsgálatokat, hogy továbbra is ellenőrizze az Ön májának egészségi állapotát. A Hemgenix adását követő második évben kezelőorvosa félévente fogja ellenőrizni az Ön májenzimszintjeit. A második év után kezelőorvosa évente ellenőrzi az Ön májenzimszintjeit a Hemgenix adását követő legalább 5 éven keresztül.

IX-es faktorszintek

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja IX-es faktorszintjét, hogy lássa, sikeres volt-e a Hemgenix-kezelés.

- A Hemgenix adását követő első legalább 3 hónapban hetente egyszer vérvizsgálatot végeznek Önnél a IX-es faktor szintjének ellenőrzésére.
- Kezelőorvosa a 4. hónaptól kezdve a Hemgenix adását követő 1 évig háromhavonta megismétli ezeket a vizsgálatokat, hogy továbbra is ellenőrizze IX-es faktorszintjét. A Hemgenix adását követő második évben orvosa félévente ellenőrzi IX-es faktorszintjét. Ezt követően kezelőorvosa évente fogja ellenőrizni, a Hemgenix adását követően legalább 5 éven keresztül.
- Ha a májenzimszintje megemelkedik, vagy ha más gyógyszert (pl. kortikoszteroidokat) kell szednie, akkor gyakrabban kell vérvizsgálatot végezni a IX-es faktor szintjének ellenőrzésére, amíg a májenzimszintje vissza nem áll a normálértékre, vagy amíg a további gyógyszer szedését abba nem hagyja.

Egyéb hemofília-kezelések alkalmazása

A Hemgenix alkalmazása után beszélje meg kezelőorvosával, hogy abba kell-e hagynia, illetve mikor kell abbahagynia más hemofília kezeléseit; kezelőorvosa kidolgoz egy kezelési tervet arról, hogy mit tegyen műtét, trauma, vérzés vagy bármely olyan eljárás esetén, amely potenciálisan növelheti a vérzés kockázatát. Nagyon fontos, hogy folytassa a megfigyelést és az orvosi látogatásokat annak megállapítása érdekében, hogy szükség van-e egyéb kezelésekre a hemofília terápiája érdekében.

Kóros véralvadás (tromboembóliás események)

A Hemgenix-kezelés után az Ön IX-es faktorfehérje-szintje megemelkedhet. Egyes betegeknél egy ideig a normál tartomány feletti szintre emelkedhet.

- A szokatlanul megemelkedett IX-es faktorszintek az Ön vérének rendellenes alvadását okozhatják, ami növeli a vérrögök kialakulásának kockázatát, például a tüdőben (tüdőtromboembólia) vagy a láb egyik vérerében (vénás vagy artériás trombózis). Ez az elméleti kockázat az Ön véralvadási kaszkádjának veleszületett hiányossága miatt az egészséges emberekhez képest alacsony.
- A rendellenes véralvadás akkor jelenthet kockázatot Önnek, ha már korábban is fennálltak szív- és érrendszeri problémái (pl. szívbetegség (kardiovaszkuláris betegség), vastag és merev artériák (érelmeszesedés), magas vérnyomás (hipertónia)), illetve, ha cukorbeteg vagy elmúlt 50 éves.
- Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérében a IX-es faktor szintjének esetleges eltéréseit, különösen akkor, ha a Hemgenix beadása után továbbra is rendszeres IX-es faktor profilaxist (IX-es faktorpótló terápia) kap (lásd még a 3. pont „Hogyan kell alkalmazni a Hemgenix-et” című részt).
- Azonnal forduljon orvosához, ha a kóros véralvadás jeleit észleli, mint például hirtelen fellépő mellkasi fájdalom, légszomj, hirtelen fellépő izomgyengeség, érzékeléskiesés és/vagy egyensúlyvesztés, csökkent éberség, beszédzavar, vagy az egyik vagy mindkét láb duzzanata.

A véradás és a transzplantációhoz történő szervadományozás kerülése

A Hemgenix hatóanyaga átmenetileg kiválasztódhat az Ön vérével, ondójával, anyatejjel vagy testi ürülékkel, ezt a folyamatot kiürülésnek nevezik (lásd még a 2. pont „Terhesség, szoptatás és termékenység” című részt).

Annak biztosítása érdekében, hogy a B típusú hemofiliában nem szenvedő személyek ne legyenek kitéve a Hemgenix készítményben lévő DNS-nek az Ön szervezetében és/vagy ondójában történő kiválasztási folyamat révén, Ön nem adhat vért, ondót, illetve szerveket, szöveteket és sejteket transzplantáció céljából, miután Hemgenix-szel kezelték.

Immunkompromittált, illetve HIV- vagy egyéb fertőzésben szenvedő betegek

Ha Önnek problémái vannak az immunrendszerével (immunkompromittált), olyan kezelés alatt áll vagy fog állni, amely elnyomja az immunrendszerét, vagy HIV-fertőzése vagy más új vagy nemrégiben lezajlott fertőzése van, kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy mely ponton kaphatja a Hemgenixet.

IX-es faktor fehérjék elleni semlegesítő antitestek (IX-es faktor gátlók)

A IX-es faktor fehérjék elleni semlegesítő antitestek megakadályozhatják a Hemgenix megfelelő működését. Kezelőorvosa ellenőrizheti a vérében ezeket az antitesteket, ha a vérzései nem kontrollálhatók, vagy visszatérnek, miután Ön Hemgenixet kapott (lásd még 3. pont „Hogyan kell alkalmazni a Hemgenixet” című részt).

Ismételt génterápia alkalmazása a jövőben

Miután megkapta a Hemgenixet, az Ön immunrendszere antitesteket fog termelni az AAV-vektor burkával szemben. Még nem ismert, hogy a Hemgenixszel végzett terápia megismételhető-e, illetve milyen feltételek mellett. Az sem ismert még, hogy lehetséges-e, illetve milyen feltételek mellett lehetséges-e egy másik génterápia későbbi alkalmazása.

A Hemgenixszel potenciálisan összefüggésbe hozható rosszindulatú daganatos megbetegedések kockázata

- A Hemgenix beépül a májsejtekbe, és esetleg beépülhet a májsejtek DNS-ébe vagy más testi sejtek DNS-ébe. Ennek következtében a Hemgenix hozzájárulhat a rákos megbetegedések, például a májrák (hepatocelluláris karcinóma) kialakulásának kockázatához. Bár az eddigi klinikai vizsgálatokban erre nincs bizonyíték, a gyógyszer jellege miatt ez továbbra is lehetséges. Ezért ezt meg kell beszélnie kezelőorvosával.
- Ha Ön olyan beteg, akinél a hepatocelluláris karcinóma kialakulásának már meglévő rizikófaktorai vannak jelen (pl. májfibrózis (a máj hegesedése és megvastagodása), vagy hepatitisz B, hepatitisz C, zsírmáj (nem alkoholos zsírmájbetegség/NAFLD), vagy túlzott alkoholfogyasztás), kezelőorvosa a Hemgenix alkalmazása után legalább 5 évig rendszeresen (pl. évente) ellenőrizni fogja az Ön májának egészségét, és a következő vizsgálatokat fogja elvégezni:
 - Éves májultrahang és
 - Éves vérvizsgálat az úgynevezett alfa-fetoprotein emelkedésének ellenőrzésére.
- A Hemgenix-kezelés után Öntől elvárják, hogy jelentkezzen egy utánkövető vizsgálatra, amely segít a kezelés hosszú távú biztonságosságának 15 éven át tartó értékelésében, valamint annak vizsgálatában, hogy a kezelés továbbra is mennyire hatásos, és milyen mellékhatások jelentkezhetnek a kezeléssel kapcsolatban. Rákos megbetegedés esetén orvosa mintát vehet a daganatból (biopszia), hogy ellenőrizze, hogy a Hemgenix beépült-e a sejt DNS-ébe.

Gyermekek és serdülők

A Hemgenixet nem vizsgálták 18 év alatti gyermekeken vagy serdülőkön.

Egyéb gyógyszerek és a Hemgenix

Kérjük, tájékoztassa kezelőorvosát és a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ha Ön olyan gyógyszert szed, amelyről ismert, hogy károsítja a májat (májkárosító gyógyszerek), kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a Hemgenix kezeléséhez le kell állítani ezt a gyógyszert.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Hemgenix B típusú hemofiliában szenvedő nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincsenek adatok.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a Hemgenix alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- A Hemgenix-kezelés nem ajánlott olyan nőknél, akik teherbe eshetnek. Még nem ismert, hogy a Hemgenix biztonságosan alkalmazható-e ezeknél a betegeknél, mivel a terhességre és a magzatra gyakorolt hatásai nem ismertek.
- A Hemgenix alkalmazása nem javasolt terhesség alatt. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer károsíthatja-e a magzatot, ha a terhesség alatt adják Önnek.
- A Hemgenix alkalmazása nem javasolt a szoptatás alatt. Nem ismert, hogy az etranakogén dezaparovok kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

Fogamzásgátlás alkalmazása és a partner terhességének elkerülése egy ideig

Miután egy férfi beteget Hemgenix-szel kezeltek, a betegnek és bármely női partnerének 12 hónapig kerülnie kell a terhességet. Hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia (pl. mechanikus fogamzásgátló módszer, például óvszer vagy pesszárium). Ez annak az elméleti kockázatnak a megelőzésére szolgál, hogy az apa Hemgenix-kezeléséből származó IX-es faktor génje ismeretlen következményekkel átkerül a

gyermekbe. Ugyanezen okból a férfi betegek nem adományozhatnak ondót. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen fogamzásgátló módszerek alkalmasak.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Hemgenix csak kis mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges ismereteket. Előfordult átmeneti szédülés, fáradtság és fejfájás röviddel a Hemgenix infúzió beadása után. Ha ez érinti Önt, legyen óvatos, amíg nem bizonyosodik meg arról, hogy a Hemgenix nem befolyásolja hátrányosan a gépjárművezetéshez vagy gépek használatához szükséges képességeit. Beszéljen erről kezelőorvosával.

A Hemgenix nátriumot és káliumot tartalmaz

- A gyógyszer injekciós üvegenként 35,2 mg nátriumot (a konyhasó/étkezési só fő összetevője) tartalmaz. Ez a felnőttek számára ajánlott maximális napi nátriumbevitel 1,8%-ának felel meg.
- Ez a gyógyszer injekciós üvegenként kevesebb mint 1 mmol (39 mg) káliumot tartalmaz, azaz lényegében káliummentes.

3. Hogyan kell alkalmazni a Hemgenix -et?

A Hemgenixet kórházi körülmények között, az Ön B típusú hemofiliájának kezelésében tapasztalt és képzett orvos irányításával adják be Önnek.

A Hemgenixet **csak egyszer** adják be Önnek egyetlen lassú infúzióval egy vénába. Az infúzió beadása általában 1-2 órát vesz igénybe.

Kezelőorvosa a testsúlya alapján fogja megállapítani az Ön számára megfelelő adagot.

Az exogén IX faktor kezelés abbahagyása

- Több hétbe is beletelhet, mire a Hemgenix infúzió után a vérzéscsillapítás javulása észlelhetővé válik, és előfordulhat, hogy a Hemgenix infúziót követő első hetekben folytatnia kell az exogén IX-es faktorral történő pótlókezelést.
- Kezelőorvosa rendszeresen, azaz legalább az első 3 hónapban hetente, majd ezt követően rendszeres időközönként ellenőrizni fogja az Ön vérében a IX-es faktor aktivitási szintjét, és eldönti, hogy az exogén IX-es faktor-terápiát továbbra is kapnia kell-e, csökkenteni kell-e az adagját vagy el lehet hagyni (lásd 2. pont).

Ha bármilyen kérdése van a Hemgenix alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Hemgenixszel végzett klinikai vizsgálatok során a következő mellékhatásokat figyelték meg.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-nél fordulhat elő):

- Fejfájás;
 - Megnövekedett májenzimszint a vérben (emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint);
 - Megnövekedett májenzimszint a vérben (emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint)
- Influenzaszerű megbetegedés;
- A C-reaktív protein, a gyulladás jelzőjének megnövekedett szintje;

- Infúzióval összefüggő reakció (allergiás reakciók (túlérzékenység), az infúzió helyén fellépő reakció, szédülés, szemviszketés (pruritusz), bőrpír (kipirulás), felső hasi fájdalom, viszkető kiütés (urtikária), mellkasi panaszok és láz)

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő):

- Szédülés;
- Émelygés (hányinger);
- Fáradtság (kimerültség);
- Általános rossz közérzet (rosszullét);
- Megnövekedett bilirubinszint (a vörösvértestek sárga bomlásterméke) a vérben;
- A kreatin-foszfokináz (egy főként a szívben, az agyban és a vázizomzatban található enzim (fehérje)) megnövekedett vérszintje.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatásban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Hemgenix-et tárolni?

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak szólnak.

A gyógyszert gyermekek elől elzárva tárolja.

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Használat előtt hígítandó.

A Hemgenix 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid injekciós oldattal hígítva (lásd 6.6 pont) 15 °C–25 °C-on tárolható az infúziós zsákban, fénytől védve, a dózis elkészítésétől számított legfeljebb 24 órán át. Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha részecskéket, zavarosságot vagy elszíneződést észlel.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Hemgenix

- A készítmény hatóanyaga az etranakogén dezaparovok. Az etranakogén dezaparovok milliliterenként 1×10^{13} genomkópiát (gc) tartalmaz.
- Az egyéb összetevők (segédanyagok): szacharóz, poliszorbát-20, kálium-klorid, kálium-dihidrogén-foszfát, nátrium-klorid, nátrium-hidrogén-foszfát, sósav (a pH beállításához), injekcióhoz való víz (lásd még 2. pont „A Hemgenix nátriumot és káliumot tartalmaz.”).

A gyógyszer genetikailag módosított szervezeteket tartalmaz.

Milyen a Hemgenix külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Hemgenix koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

A Hemgenix tiszta, színtelen oldat.

A Hemgenix 10 ml etranakogén dezaparovok-oldatot tartalmazó injekciós üvegben kerül forgalomba.

A dobozban lévő injekciós üvegek teljes száma megfelel az egyes betegek testtömegétől függő adagolási igényének, és a csomagoláson szerepel.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Németország

Gyártó

uniQure, Inc.
113 Hartwell Avenue
Lexington, MA 02421
Amerikai Egyesült Államok

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Česká republika

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

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Danmark

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Nederland

CSL Behring BV
Tel: +31 85 111 96 00

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84810

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +37 26015540

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 1040

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Polska

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

España

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

France

CSL Behring SA
Tél: +33 1 53 58 54 00

România

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

Hrvatska

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

Slovenija

Emmes Biopharma Global s.r.o. - podružnica v Sloveniji
Tel: +386 41 42 0002

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84700

Slovenská republika

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

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Κύπρος

CSL Behring EΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +37 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications US
Tel: +370 5 243 0444

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<https://www.ema.europa.eu> található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Fontos: Használat előtt, kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást.

A gyógyszer kezelése vagy beadása előtti óvintézkedések

Ez a gyógyszer genetikailag módosított organizmusokat (GMO) tartalmaz.

Az etranakogén dezaparovok előkészítése és beadása során egyéni védőfelszerelést kell viselni, beleértve a kesztyűt, védőszemüveget, védőruhát és maszkot.

Az etranakogén dezaparovok előkészítése beadás előtt

1. Az etranakogén dezaparovok előkészítése és beadása során aszeptikus technikákat kell alkalmazni.
2. Ne tegye ki az etranakogén dezaparovoc-et ultrabolya sugárzással működő fertőtlenítő lámpa fényének.
3. Az etranakogén dezaparovok injekciós üveg(ek)et csak egyszer szabad felhasználni (egyszer használatos injekciós üveg(ek)).
4. Ellenőrizze az etranakogén dezaparovok szükséges dózisát a beteg testsúlya alapján. Az egyes készíszerekben lévő injekciós üvegek teljes száma megfelel az egyes betegek testsúlytól függő adagolási igényének.

Példaszámítás 72 kg-os beteg számára:

A beteg testtömege	Etranakogén	Szükséges injekciós üvegek száma* = az
--------------------	-------------	--

	dezaparvovek-dózis (ml) = testtömeg × 2	etranakogén dezaparvovek dózisa (ml) osztva 10-zel, majd felkerekítve a legközelebbi egész injekciós üvegek számára
72 kg	144 ml	15

* A beteg hígítandó etranakogén dezaparvovek-dózisának teljes térfogata kisebb lehet, mint a szükséges injekciós üvegek teljes térfogata.

A beteg dózis kiszámításához használt testtömegét a legközelebbi egész kilogrammra kerekítve kell megadni.

Példa:

72,1 kg és 72,4 kg közötti testtömegű beteg esetén 72 kg-ot használjon.

72,5 kg és 72,9 kg közötti testtömegű beteg esetén 73 kg-ot használjon.

5. Az etranakogén dezaparvovek készítményt beadás előtt 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekcióval kell hígítani.
 - Hígítás előtt ellenőrizze az etranakogén dezaparvovek mindegyik injekciós üvegét.
 - o Ha részecskék, zavarosodás vagy elszíneződés látható, ne használja az injekciós üveg(ek)e)t.
 - Óvatosan körkörös mozdulatokkal mozgassa meg az injekciós üvegeket 3-szor (kb. 10 másodpercig), hogy homogenizálja az etranakogén dezaparvovec-szuszpenziót.
 - o A habzás elkerülése érdekében ne rázza az etranakogén dezaparvovec injekciós üveg(ek)e)t.
 - Szívjon fel a kiszámított Hemgenix dózis térfogatának (ml) megfelelő mennyiséget a 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekciót tartalmazó 500 ml-es infúziós zsák(ok)ból. A felszívandó térfogat a beteg testsúlyától függően változik.
 - o A <120 kg testsúlyú betegek esetében a teljes Hemgenix dózisnak (ml) megfelelő mennyiségű 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekciót szívjon fel egy 500 ml-es infúziós zsákból.
 - o ≥120 kg testtömegű betegek esetében a Hemgenix teljes dózisának (ml) megfelelő mennyiségű 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekciót két 500 ml-es infúziós tasakból kell eltávolítani, úgy, hogy az egyes 500 ml-es infúziós zsákokból a térfogat felét kell felszívni.
 - Szívja ki az etranakogén dezaparvovek oldatot minden injekciós üvegből egy 20 G-os tűvel és fecskendővel.
 - Ezt követően adja hozzá a szükséges Hemgenix dózist az infúziós zsák(ok)hoz, hogy az egyes infúziós zsákokban lévő össztérfogat ismét elérje az 500 ml-t.
6. A Hemgenix dózist közvetlenül a 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekcióhoz adja hozzá. A hígítás során ne az infúziós zsákban lévő levegőbe fecskendezze be a Hemgenix dózist.
7. Óvatosan fordítsa meg az infúziós zsák(ok)at legalább 3-szor (kb. 10 másodpercig), hogy az oldatot összekeverje és biztosítsa a hígított készítmény egyenletes eloszlását.
8. A habzás elkerülése érdekében:
 - Ne rázza az etranakogén dezaparvovekelőkészített infúziós zsák(ok)at.
 - Ne használjon szűrőtűt az etranakogén dezaparvovek előkészítése során.
9. A kiömlés és/vagy aeroszolképződés kockázatának csökkentése érdekében az infúziós zsák(ok)at steril 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekcióval előre feltöltött infúziós csőhöz csatlakoztatva kell biztosítani.
10. A steril 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid-oldatos injekcióval előre feltöltött infúziós csövet használat előtt a fő intravénás infúziós vezetékhez kell csatlakoztatni, amelyet szintén steril 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval kell feltölteni.
11. Kizárólag 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekciót használjon, mivel az etranakogén dezaparvovek stabilitását más oldatokkal és hígítószerrel nem határozták meg.
12. A hígított etranakogén dezaparvovek oldatot ne infundálja más készítményekkel egy intravénás vezetékben.
13. Ne használjon centrális vénás katétert vagy portot.

Alkalmazás

14. A hígított etranakogén dezaparvoveket beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell. A hígított etranakogén dezaparvoveknek tiszta, színtelen oldatnak kell lennie. Ha az infúziós zsákban részecske, homályosság vagy elszíneződés látható, ne szabad felhasználni az etranakogén dezaparvovek készítményt.
15. A készítményt hígítás után a lehető leghamarabb használja fel. A hígított készítmény az alkalmazási előírás 6.3 pontjában megadott tárolási idejét nem szabad túllépni.
16. Használjon poliéterszulfonból (PES) készült beépített (in-line) 0,2 µm-es szűrőt.
17. A hígított etranakogén dezaparvovek-oldatot perifériás vénába kell beadni külön intravénás infúziós vezetéken, egy perifériás vénás katéteren keresztül.
18. Az etranakogén dezaparvovek-oldatot szigorúan az alkalmazási előírás 4.2 pontjában megadott infúziós sebesség(ek)et betartva kell infundálni. A dózist az elkészítést követő ≤24 órán belül be kell adni (lásd alkalmazási előírás 4.2 pont).
19. Miután az infúziós zsák(ok) teljes tartalmát beadták, az infúziós vezetéket ugyanolyan infúziós sebességgel 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekcióval át kell öblíteni, hogy az összes etranakogén dezaparvovek bejusson.

Intézkedések véletlen expozíció esetén

Véletlen expozíció esetén a gyógyszeripari hulladéokra vonatkozó helyi útmutatást kell követni.

- Véletlen szembe jutás esetén azonnal öblítse ki a szemet vízzel legalább 15 percig. Ne használjon alkoholos oldatot.
- Véletlen tűszúrás esetén segítse elő a seb vérzését, és szappannal és vízzel alaposan mossa le az injekció beadásának területét.
- Bőrrel való véletlen érintkezés esetén az érintett területet legalább 15 percig szappannal és vízzel alaposan meg kell tisztítani. Ne használjon alkoholos oldatot.
- Véletlen belégzés esetén vigye a személyt friss levegőre.
- Véletlen orális expozíció esetén bőségesen öblítse ki a száját vízzel.
- Ezt követően minden esetben kérjen orvosi segítséget.

Az etranakogén dezaparvovekkel potenciálisan érintkező munkafelületeket és anyagokat a használat után megfelelő vírusölő hatású fertőtlenítőszerrel (pl. klóros fertőtlenítőszerrel pl. 0,1%-os (1000 ppm) klórtartalmú hipoklorittal) kell fertőtleníteni.

A gyógyszer ártalmatlanításakor alkalmazandó óvintézkedések

A fel nem használt gyógyszert és a Hemgenix készítménnyel esetlegesen érintkezésbe került eldobható anyagokat (szilárd és folyékony hulladék) a gyógyszeripari hulladékokra vonatkozó helyi útmutatónak megfelelően kell ártalmatlanítani. A Hemgenixszel való véletlen expozíció esetén az emberi egészségre gyakorolt káros hatás kockázata és a környezeti kockázatok azonban elhanyagolhatónak tekinthetők. A gondozókat tájékoztatni kell a Hemgenix alkalmazása során a szennyezett gyógyászati segédeszközökből keletkező hulladékok megfelelő kezeléséről.

Az etranakogén dezaparvovekkel potenciálisan érintkező munkafelületeket és anyagokat a használat után megfelelő vírusölő hatású fertőtlenítőszerrel (pl. klóros fertőtlenítőszerrel pl. 0,1%-os (1000 ppm) klórtartalmú hipoklorittal) kell fertőtleníteni, majd lehetőség szerint autoklávozni kell.