VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Hemgenix 1 x 10^{13} ferjuerfðamengi/ml, innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Etranacogene dezaparvovec er lyf til genameðferðar, sem veldur tjáningu á manna storkuþætti IX. Það er genaferja sem byggir á erfðabreyttri adenóveiru af sermisgerð 5 (AAV5) sem ekki getur fjölgað sér, sem inniheldur táknabætt (codon-optimised) cDNA fyrir afbrigði R338L (FIX-Padua) af geninu fyrir storkuþátt IX úr mönnum, undir stjórn lifrarsértækrar stýriraðar (promoter) (LP1).

Etranacogene dezaparvovec er framleitt með erfðatækni í skordýrafrumum.

2.2 Innihaldslýsing

Hver ml af etranacogene dezaparvovec inniheldur 1 x 10^{13} ferjuerfðamengi.

Úr hverju hettuglasi er hægt að ná 10 ml af innrennslisþykkni, sem inniheldur alls
1 x 10^{14} ferjuerfðamengi.

Heildarfjöldi hettuglasa í hverjum pakka svarar til þeirra skammta sem þarf fyrir hvern sjúkling, samkvæmt líkamsþyngd hans (sjá kafla 4.2 og 6.5).

<u>Hjálparefni með þekkta verkun</u>

Lyfið inniheldur 35,2 mg af natríum í hverju hettuglasi (3,52 mg/ml).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni)

Tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Hemgenix er ætlað til meðferðar við svæsinni eða miðlungssvæsinni dreyrasýki B (meðfæddur skortur á storkuþætti IX) hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa sögu um mótefni gegn storkuþætti IX.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja á meðferðina undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð við dreyrasýki og/eða blæðingarsjúkdómum. Gefa á lyfið við aðstæður þar sem starfsfólk og búnaður til tafarlausrar meðferðar við innrennslistengdum viðbrögðum eru til staðar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Hemgenix á eingöngu að gefa sjúklingum sem sýnt hefur verið fram á að séu ekki með mótefni gegn storkuþætti IX. Ef sjúklingurinn reynist vera með mótefni gegn storkuþætti IX á að endurtaka prófið u.þ.b. 2 vikum síðar. Ef niðurstöður bæði upphaflega prófsins og endurtekna prófsins eru jákvæðar á ekki að gefa sjúklingnum Hemgenix.

Auk þess á að rannsaka ástand lifrarinnar og mæla á hvort títri hlutleysandi mótefna gegn AAV5-genaferjunni er þegar til staðar áður en Hemgenix er gefið; sjá kafla 4.4.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Hemgenix er stakur skammtur sem inniheldur
2 x 10^{13} ferjuerfðamengi/kg líkamsþyngdar, sem jafngildir 2 ml/kg líkamsþyngdar, gefinn með innrennsli í bláæð eftir þynningu með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn (sjá kafla 4.2 hér fyrir neðan og kafla 6.6).

Eingöngu má gefa Hemgenix einu sinni.

Fyrirbyggjandi meðferð með utanaðkomandi manna storkuþætti IX hætt
Áhrif af meðferð með etranacogene dezaparvovec geta komið fram á nokkrum vikum eftir að skammtur er gefinn (sjá kafla 5.1). Því gæti þurft að veita stuðningsmeðferð með utanaðkomandi manna storkuþætti IX fyrstu vikurnar eftir innrennsli etranacogene dezaparvovec, til að tryggja næga virkni storkuþáttar IX fyrstu dagana eftir meðferð. Ráðlagt er að fylgjast með virkni storkuþáttar IX eftir að skammtur er gefinn (t.d. vikulega í 3 mánuði), til að fylgjast með svörun sjúklingsins við meðferð með etranacogene dezaparvovec.

Ef notað er eins skrefs *in vitro* storkupróf sem byggir á virkjuðum trombóplastíntíma (activated partial thromboplastin time, aPTT) til að ákvarða virkni storkuþáttar IX í blóðsýnum sjúklinga, geta bæði tegund hvarfefna og viðmiðunarstaðall sem notuð eru við mælinguna haft áhrif á niðurstöður varðandi virkni storkuþáttar IX í plasma. Einkum er mikilvægt að hafa þetta í huga ef skipt er um rannsóknarstofu og/eða hvarfefni sem notuð eru við mælingarnar (sjá kafla 4.4). Því er ráðlagt að nota sömu mæliaðferð og hvarfefni til að fylgjast með virkni storkuþáttar IX allan tímann.

Ef virkni storkuþáttar IX í plasma eykst ekki eða minnkar eða ef ekki næst stjórn á blæðingum eða þær hefjast aftur, er ráðlagt að mæla mótefni gegn storkuþætti IX eftir meðferð, auk mælinga á virkni storkuþáttar IX.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir
Ekki er ráðlagt að breyta skömmtum fyrir aldraða sjúklinga. Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga 65 ára og eldri (sjá kafla 5.1).

Skert nýrnastarfsemi
Ekki er ráðlagt að breyta skömmtum fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi af neinu tagi.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi eða verkun etranacogene dezaparvovec hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Ekki er ráðlagt að breyta skömmtum fyrir sjúklinga með lifrarkvilla (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi eða verkun etranacogene dezaparvovec hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki má nota etranacogene dezaparvovec handa sjúklingum með bráðar sýkingar í lifur eða langvinnar sýkingar í lifur sem ekki hefur náðst stjórn á, eða handa sjúklingum með þekkta, langt gengna bandvefsmyndun í lifur eða skorpulifur (sjá kafla 4.3). Ekki er ráðlagt að nota lyfið handa sjúklingum með aðra verulega lifrarkvilla (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Sjúklingar með HIV-sýkingu
Ekki er ráðlagt að breyta skömmtum fyrir sjúklinga með HIV-sýkingu. Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga með HIV-sýkingu sem náðst hefur stjórn á.

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun etranacogene dezaparvovec hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Hemgenix er gefið sem stakt innrennsli í bláæð eftir þynningu nauðsynlegs skammts með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn. Ekki má gefa etranacogene dezaparvovec sem stakan skammt með inndælingu í bláæð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Innrennslishraði
Gefa á þynnt lyf með jöfnum innrennslishraða sem nemur 500 ml/klst (8 ml/mín).

- Ef innrennslisviðbrögð koma fram meðan lyfið er gefið á að hægja á innrennslinu eða stöðva það til að tryggja að sjúklingurinn þoli lyfjagjöfina. Ef innrennslið er stöðvað má hefja það á ný með minni hraða þegar innrennslisviðbrögð hafa gengið til baka (sjá kafla 4.4).
- Ef nauðsynlegt er að minnka innrennslishraða eða ef innrennslið er stöðvað og síðan hafið á ný, á að gefa etranacogene dezaparvovec lausnina innan geymsluþols þynnts etranacogene dezaparvovec, þ.e. innan 24 klukkustunda eftir að skammturinn er útbúinn (sjá kafla 6.3).

Sjá kafla 6.6 fyrir nákvæmar leiðbeiningar um undirbúning, lyfjagjöf, ráðstafanir sem gera skal ef útsetning verður fyrir slysni og förgun Hemgenix.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Virk sýking, annað hvort bráð sýking eða langvinn sýking sem ekki hefur náðst stjórn á.
- Langt gengin bandvefsmyndun í lifur eða skorpulifur (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki
Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Upphaf meðferðar með Hemgenix

Sjúklingar með mótefni gegn hjúp AAV5-genaferjunnar
Mæla á títra hlutleysandi mótefna gegn AAV5-genaferjunni sem þegar eru til staðar hjá sjúklingum áður en meðferð með Hemgenix er hafin.

Hlutleysandi mótefni gegn AAV5-genaferjunni, sem eru til staðar í blóði sjúklings í meiri þéttni en jafngildir títranum 1:898, samkvæmt mælingu á hlutleysandi mótefnum gegn AAV5-genaferjunni með auknu mælisviði (jafngildir títranum 1:678 samkvæmt mælingu sem notuð var í fyrri klínískri rannsókn), geta heft tjáningu erfðabreyttra gena (transgena) úr genaferju sem gefin er í lækningalegum skömmtum og þannig dregið úr verkun meðferðar með Hemgenix (sjá kafla 5.1).

Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga með hlutleysandi mótefni gegn AAV5 í hærri títra en 1:898 (jafngildir títranum 1:678 samkvæmt mælingunni sem notuð var í klínísku rannsókninni). Hjá einum sjúklingi í klínískum rannsóknum á etranacogene dezaparvovec, sem var með hlutleysandi mótefni

gegn AAV5 fyrir í títranum 1:3.212 (samkvæmt mælingunni sem notuð var í klínísku rannsókninni, en það jafngildir títranum 1:4.417 samkvæmt mælingu á hlutleysandi mótefnum gegn AAV5 með víkkað mælisvið), sást engin tjáning á storkuþætti IX og nauðsynlegt var að hefja á ný fyrirbyggjandi meðferð með utanaðkomandi storkuþætti IX (sjá kafla 5.1).

Hjá undirhópi sjúklinga í klínískum rannsóknum á etranacogene dezaparvovec, sem var með greinanleg hlutleysandi mótefni gegn AAV5 fyrir meðferð í títra allt að 1:678 (samkvæmt mælingunni sem notuð var í klínísku rannsókninni, en það jafngildir títranum 1:898 samkvæmt mælingu á hlutleysandi mótefnum gegn AAV5 með víkkað mælisvið), var meðalvirkni storkuþáttar IX á sama bili og hjá undirhópi sjúklinga sem ekki var með greinanleg hlutleysandi mótefni gegn AAV5 fyrir meðferð, en gildin voru lægri. Hins vegar reyndist vörn gegn blæðingum hjá báðum sjúklingahópum, með og án greinanlegra hlutleysandi mótefna gegn AAV5 fyrir meðferð, vera bætt eftir gjöf etranacogene dezaparvovec, borið saman við hefðbundna fyrirbyggjandi meðferð með storkuþætti IX (sjá kafla 5.1).

Lifrarstarfsemi við upphaf meðferðar
Mæla á lifrartransamínasa í blóði sjúklinga og framkvæma ómskoðun og teygjanleikapróf (elastography) á lifur áður en meðferð með Hemgenix er hafin. Þetta felur í sér:

- Mælingar á ensímum (alanín amínótransferasa (ALAT), aspartat amínótransferasa (ASAT), alkalískum fosfatasa (ALP) og heildargallrauða). Útvega á niðurstöður mælinga á ALAT sem gerðar voru innan 3 mánaða áður en meðferð hefst og endurtaka mælingu á ALAT a.m.k. einu sinni áður en Hemgenix er gefið, til að ákvarða upphafsgildi ALAT hjá sjúklingnum.
- Útvega á niðurstöður úr ómskoðun á lifur og teygjanleikaprófi (elastography) sem gerðar voru innan 6 mánaða áður en Hemgenix er gefið (sjá kafla 4.4).

Ef frávik koma fram í myndgreiningu á lifur og/eða gildi lifrarensíma eru viðvarandi hækkuð er ráðlagt að íhuga að leita álits lifrarsérfræðings á því hvort til greina komi að gefa sjúklingnum Hemgenix (sjá upplýsingar um lifrarstarfsemi og eftirlit með storkuþætti IX hér fyrir neðan).

Innrennslistengd viðbrögð – meðan á innrennsli Hemgenix stendur eða fyrst á eftir

Innrennslistengd viðbrögð, þ.m.t. ofnæmisviðbrögð og bráðaofnæmi, geta komið fram (sjá kafla 4.8). Fylgjast á náið með sjúklingum með tilliti til innrennslistengdra viðbragða allan tímann meðan á innrennslinu stendur og í a.m.k. 3 klukkustundir eftir að því lýkur.
Fylgja á nákvæmlega ráðleggingum um innrennslishraða í kafla 4.2, til að tryggja að sjúklingurinn þoli innrennslið.
Ef grunur er um innrennslistengd viðbrögð þarf að hægja á innrennslinu eða stöðva það (sjá kafla 4.2). Íhuga má að beita meðferð við innrennslistengdum viðbrögðum, t.d. með barksterum eða andhistamínlyfjum, samkvæmt klínísku mati.

Eftirlit eftir meðferð með Hemgenix

Eituráhrif á lifur
Gjöf AAV-genaferju sem beinist að lifur í bláæð getur hugsanlega leitt til hækkunar á gildum lifrartransamínasa (transamínasakvilla (transaminitis)). Transamínasakvillinn er talinn koma fram vegna ónæmismiðlaðra lifrarskemmda á lifrarfrumum sem erfðabreytt gen hafa verið sett inn í og getur dregið úr lækningalegum áhrifum meðferðarinnar.

Í klínískum rannsóknum á etranacogene dezaparvovec kom fram tímabundin og yfirleitt væg hækkun á gildum lifrartransamínasa, án einkenna, oftast á fyrstu 3 mánuðunum eftir gjöf etranacogene dezaparvovec. Þessi hækkun á gildum transamínasa gekk annað hvort til baka af sjálfu sér eða við meðferð með barksterum (sjá kafla 4.8).

Til að draga úr hættu á hugsanlegum eituráhrifum á lifur á að mæla lifrartransamínasa í blóði sjúklinga og framkvæma ómskoðun og teygjanleikapróf (elastography) á lifur áður en meðferð er hafin (sjá kafla 4.2). Eftir gjöf Hemgenix á að fylgjast vandlega með gildum transamínasa, t.d. einu sinni í viku í a.m.k. 3 mánuði. Íhuga á að veita meðferð með barksterum í síminnkandi skömmtum ef gildi ALAT

hækkar yfir efri mörk eðlilegra gilda eða í tvöfalt upphafsgildi sjúklings, auk þess að fylgjast með virkni manna storkuþáttar IX (sjá kafla 4.4 „Eftirlit með lifrarstarfsemi og virkni storkuþáttar IX“). Ráðlagt er að halda reglulega áfram mælingum á transamínösum hjá öllum sjúklingum þar sem gildi lifrarensíma hafa hækkað, þar til gildi lifrarensíma verða aftur eðlileg.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi við notkun etranacogene dezaparvovec hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, þ.m.t. skorpulifur, alvarlega bandvefsmyndun í lifur (t.d. sem bendir til eða jafngildir 3. stigs sjúkdómi á METAVIR-kvarða [Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis] eða niðurstöðu í teygjanleikaprófi á lifur (FibroScan) sem nemur ≥9 kPa) eða lifrarbólgu B eða C sem ekki hefur náðst stjórn á (sjá kafla 4.3 og 5.2).

Mælingar á storkuþætti IX
Mæligildi í mælingum á virkni storkuþáttar IX eru lægri ef notuð er litmyndandi virknimæling (chromogenic substrate assay) en ef notuð er eins stigs storkumæling (one-stage clotting assay). Í klínískum rannsóknum fengust lægri mæligildi fyrir virkni storkuþáttar IX eftir gjöf skammts ef notuð var litmyndandi virknimæling og var hlutfallið milli mæligilda fyrir virkni storkuþáttar IX með litmyndandi virknimælingu og mæligilda með eins stigs storkumælingu á bilinu 0,408 til 0,547 (sjá kafla 5.1).

Eftirlit með lifrarstarfsemi og virkni storkuþáttar IX
Fyrstu 3 mánuðina eftir gjöf Hemgenix er markmiðið með eftirliti með lifrarstarfsemi og virkni storkuþáttar IX að greina hækkun á gildi ALAT, sem getur haft í för með sér minnkaða virkni storkuþáttar IX og bent til þess að nauðsynlegt sé að hefja meðferð með barksterum (sjá kafla 4.2 og 4.8). Eftir fyrstu 3 mánuðina eftir gjöf lyfsins er markmiðið með eftirliti með lifrarstarfsemi að meta lifrarástand reglulega og markmiðið með eftirliti með virkni storkuþáttar IX að meta blæðingarhættu reglulega.

Meta á ástand lifrar áður en Hemgenix er gefið (þ.m.t. mælingar á lifrarstarfsemi innan 3 mánaða fyrir meðferð og nýlegt mat á bandvefsmyndun með annað hvort myndgreiningu, svo sem teygjanleikaprófi með ómskoðun, eða mælingum á rannsóknarstofu innan 6 mánaða fyrir meðferð). Íhuga á að mæla ALAT a.m.k. tvisvar áður en lyfið er gefið eða nota meðaltal fyrri mælinga á ALAT (t.d. innan 4 mánaða fyrir meðferð) til að ákvarða upphafsgildi ALAT hjá sjúklingnum. Ráðlagt er að meta lifrarstarfsemi með þverfaglegu samráð með þátttöku sérfræðings í lifrarsjúkdómum, til að aðlaga eftirlit með sjúklingnum sem best að ástandi hans.

Ráðlagt er (ef kostur er) að nota sömu rannsóknarstofu til mælinga á lifrarstarfsemi við upphaf meðferðar og til eftirlits síðar, einkum þegar taka þarf ákvarðanir um meðferð með barksterum, til að lágmarka áhrif af breytileika milli rannsóknarstofa.

Eftir gjöf lyfsins á að fylgjast með virkni ALAT og storkuþáttar IX hjá sjúklingnum samkvæmt töflu 1. Til þess að aðstoða við túlkun mælinga á virkni ALAT á samhliða að mæla gildi ASAT og kreatínkínasa, til að auðvelda útilokun á öðrum ástæðum fyrir hækkun á gildi ALAT (þ.m.t. lyf eða efni sem hafa hugsanlega eituráhrif á lifur, áfengisneyslu eða mikla áreynslu). Hækkun á gildi ALAT hjá sjúklingi getur gefið tilefni til að veita meðferð með barksterum (sjá „Meðferð með barksterum“). Ráðlagt er að viðhafa vikulegt eftirlit, eða eftir því sem klínískt tilefni er til, meðan á minnkun skammta af barksterum stendur.

Læknirinn sem stýrir meðferðinni á að tryggja að sjúklingar séu tiltækir til tíðra mælinga á lifrargildum og virkni storkuþáttar IX eftir gjöf lyfsins.

Tafla 1: Eftirlit með lifrarstarfsemi og virkni storkuþáttar IX

	Mælingar	**Tímasetning**	**Tíðni mælinga[a]**
Fyrir gjöf	Lifrarpróf	Innan 3 mánaða fyrir innrennsli	Upphafsmæling

	Nýlegt mat á bandvefsmyndun	Innan 6 mánaða fyrir innrennsli	
Eftir gjöf	Virkni ALAT[b] og storkuþáttar IX	Fyrstu 3 mánuðina	Vikulega
		Í mánuðum 4 til 12 (ár 1)	Á 3 mánaða fresti
		Á ári 2	• Á 6 mánaða fresti hjá sjúklingum með virkni storkuþáttar IX >5 a.e./dl (sjá Mælingar á storkuþætti IX) • Íhuga á tíðari mælingar hjá sjúklingum með virkni storkuþáttar IX ≤5 a.e./dl og hafa í huga stöðugleika virkni storkuþáttar IX og vísbendingar um blæðingar.
		Eftir ár 2	• Á 12 mánaða fresti hjá sjúklingum með virkni storkuþáttar IX >5 a.e./dl (sjá mælingar á storkuþætti IX) • Íhuga á tíðari mælingar hjá sjúklingum með virkni storkuþáttar IX ≤5 a.e./dl og hafa í huga stöðugleika virkni storkuþáttar IX og vísbendingar um blæðingar.

[a] Ráðlagt er að viðhafa vikulegt eftirlit, eða eftir því sem klínískt tilefni er til, meðan á minnkun skammta af barksterum stendur. Einnig getur verið einstaklingsbundið tilefni til að breyta tíðni eftirlits.

[b] Ásamt eftirliti með gildi ALAT á að hafa eftirlit með gildum ASAT og kreatínkínasa (CK), til að útiloka aðrar ástæður fyrir hækkun á gildi ALAT (þ.m.t lyf eða efni sem hafa hugsanlega eituráhrif á lifur, áfengisneyslu eða mikla áreynslu).

Ef sjúklingur byrjar aftur fyrirbyggjandi notkun á þykkni sem inniheldur storkuþátt IX eða öðrum blæðingahemjandi lyfjum, til að ná stjórn á blæðingum, á að íhuga að fylgja leiðbeiningum um eftirlit og meðferð sem gilda um þau lyf. Mælingar á lifrarstarfsemi eiga að vera hluti árlegs eftirlits með heilsufari.

Meðferð með barksterum

Ónæmissvar við hjúppróteinum AAV5-genaferjunnar mun koma fram eftir gjöf etranacogene dezaparvovec. Þetta getur í sumum tilvikum leitt til hækkunar á gildum lifrartransamínasa (transamínasakvilla (transaminitis)) (sjá hér fyrir ofan og kafla 4.8). Ef gildi ALAT hækkar yfir efri mörk eðlilegra gilda eða í tvöfalt upphafsgildi sjúklings á fyrstu 3 mánuðunum eftir gjöf lyfsins á að íhuga að veita meðferð með barksterum til að tempra ónæmissvarið, t.d. með upphafsskömmtum af prednisóloni eða prednisóni til inntöku sem nema 60 mg/dag (sjá töflu 2).

Ennfremur er ráðlagt að meta aðrar hugsanlegar ástæður hækkunar á gildi ALAT, þ.m.t. notkun lyfja eða efna sem hafa hugsanlega eituráhrif á lifur, áfengisneyslu eða mikla áreynslu. Íhuga á að endurtaka mælingu á gildi ALAT innan 24 til 48 klukkustunda og framkvæma frekari próf til að útiloka aðrar ástæður hækkunarinnar ef klínískt tilefni er til.

Tafla 2. Ráðlögð meðferð með prednisóloni vegna hækkunar á gildi ALAT:

Tímasetning	**Skammtur af prednisóloni til inntöku (mg/dag)***
Vika 1	60
Vika 2	40
Vika 3	30
Vika 4	30
Viðhaldsskammtur þar til gildi ALAT nær aftur upphafsgildi	20
Minnkun skammta smám saman eftir að upphafsgildi er náð	Minnka á daglegan skammt um 5 mg/viku

*Einnig má nota önnur lyf sem eru jafngild prednisóloni. Þar að auki má íhuga samsetta ónæmisbælandi meðferð eða notkun annarra ónæmisbælandi lyfja, ef meðferð með prednisóloni bregst eða frábending er gegn henni (sjá kafla 4.5). Ennfremur er ráðlagt að viðhafa þverfaglegt samráð með þátttöku sérfræðings í lifrarsjúkdómum, til að aðlaga önnur meðferðarúrræði en barkstera og eftirlit með sjúklingnum sem best að ástandi hans.

Hætta á segareki

Sjúklingar með dreyrasýki B eru í minni hættu á segareki (t.d. lungnasegareki eða segamyndun í djúplægum bláæðum) en almennt þýði, vegna meðfædds galla í storkuferlinu. Ef slegið er á einkenni dreyrasýki B með því að endurvekja virkni storkuþáttar IX getur það valdið hættu á á segareki hjá sjúklingum á borð við það sem sést hjá þeim sem ekki eru með dreyrasýki.

Hætta á segamyndun getur verið aukin hjá sjúklingum með dreyrasýki B sem fyrir eru með áhættuþætti fyrir segarek, svo sem sögu um hjarta- og æðasjúkdóma eða hjarta- og efnaskiptasjúkdóma, slagæðaherðingu, háþrýsting, sykursýki eða háan aldur.

Í klínískum rannsóknum á etranacogene dezaparvovec var ekki tilkynnt um meðferðartengd tilvik segareks (sjá kafla 5.1). Ekki sást heldur virkni storkuþáttar IX umfram eðlileg gildi.

Getnaðarvarnir í ljósi útskilnaðar erfðabreytts DNA í sæði

Upplýsa á karlkyns sjúklinga um nauðsyn þess að þeir eða kvenkyns makar þeirra sem geta orðið þungaðir noti getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).

Blóð-, líffæra-, vefja- og frumugjafir

Sjúklingar sem fá meðferð með Hemgenix mega ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu. Þessar upplýsingar eru gefnar á viðvörunarkorti sjúklings sem þarf að afhenda sjúklingnum eftir meðferð.

Ónæmisbældir sjúklingar

Engir ónæmisbældir sjúklingar, þ.m.t. sjúklingar sem höfðu gengist undir ónæmisbælandi meðferð innan 30 daga fyrir innrennsli etranacogene dezaparvovec, tóku þátt í klínískum rannsóknum á etranacogene dezaparvovec. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lyfsins hjá þessum hópi sjúklinga. Notkun lyfsins handa ónæmisbældum sjúklingum ræðst af mati læknisins, að teknu tilliti til almenns heilsufars sjúklingsins og möguleika á notkun barkstera eftir meðferð með etranacogene dezaparvovec.

HIV-jákvæðir sjúklingar

Takmörkuð klínísk gögn liggja fyrir um sjúklinga með HIV-sýkingu sem náðst hefur stjórn á, sem fá meðferð með etranacogene dezaparvovec (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Í klínískum rannsóknum á etranacogene dezaparvovec hefur ekki verið sýnt fram á öryggi og verkun við notkun lyfsins handa sjúklingum með HIV-sýkingu sem ekki hefur náðst stjórn á með veirulyfjum, sem sést af því að fjöldi CD4+ T-eitilfrumna er ≤200/µl (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar með virkar sýkingar eða langvinnar sýkingar sem ekki hefur náðst stjórn á

Engin klínísk reynsla er af gjöf etranacogene dezaparvovec hjá sjúklingum með bráðar sýkingar (svo sem bráðar öndunarfærasýkingar eða bráða lifrarbólgu) eða langvinnar sýkingar sem ekki hefur náðst stjórn á (svo sem virka, langvinna lifrarbólgu B). Hugsanlegt er að slíkar bráðar sýkingar eða sýkingar sem ekki hefur náðst stjórn á geti haft áhrif á svörun við Hemgenix og dregið úr verkun lyfsins og/eða valdið aukaverkunum. Ekki má meðhöndla sjúklinga með slíkar sýkingar með Hemgenix (sjá kafla 4.3).
Ef teikn eða einkenni bráðrar sýkingar eða sýkingar sem ekki hefur náðst stjórn á eru til staðar á að fresta meðferð með Hemgenix þar til sýkingin hefur batnað eða náðst hefur stjórn á henni.

Sjúklingar með mótefni gegn storkuþætti IX, eftirlit með myndun mótefna gegn storkuþætti IX

Engin klínísk reynsla er af gjöf etranacogene dezaparvovec hjá sjúklingum sem eru með eða hafa verið með mótefni gegn storkuþætti IX. Ekki er vitað hvort eða í hvaða mæli slík mótefni gegn storkuþætti IX, sem þegar eru til staðar, geta haft áhrif á öryggi eða verkun við notkun Hemgenix. Ekki á að meðhöndla sjúklinga með sögu um mótefni gegn storkuþætti IX með Hemgenix (sjá kafla 4.1).

Í klínískum rannsóknum á etranacogene dezaparvovec voru sjúklingar ekki með greinanleg mótefni gegn storkuþætti IX við upphaf rannsóknanna og ekki varð vart við myndun mótefna gegn etranacogene dezaparvovec eftir meðferðina (sjá kafla 5.1).

Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til myndunar mótefna gegn storkuþætti IX eftir gjöf Hemgenix, með viðeigandi klínískri skoðun og mælingum á rannsóknarstofu.

Notkun þykknis sem inniheldur storkuþátt IX eða blæðingahemjandi meðferðar eftir meðferð með etranacogene dezaparvovec

Eftir gjöf etranacogene dezaparvovec:
- Við ífarandi inngrip, skurðaðgerðir, áverka eða blæðingar má nota þykkni sem inniheldur storkuþátt IX eða önnur blæðingahemjandi lyf, í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð við dreyrasýki og byggt á virkni storkuþáttar IX hjá sjúklingnum.
- Ef virkni storkuþáttar IX hjá sjúklingnum er viðvarandi undir 5 a.e./dl og sjúklingurinn hefur fengið endurteknar sjálfvaktar blæðingar eiga læknar að íhuga að nota þykkni sem inniheldur storkuþátt IX til að lágmarka slík tilvik, í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð við dreyrasýki. Meðhöndla á markliði í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð.

Endurtekin meðferð og áhrif á aðra meðferð sem byggir á AAV-genaferju

Ekki er enn vitað hvort eða við hvaða aðstæður hægt er að endurtaka meðferð með Hemgenix eða í hve miklum mæli krossverkandi mótefni sem myndast í líkamanum geta milliverkað við hjúp á öðrum AAV-genaferjum, sem notaðar eru við aðra genameðferð, og hugsanlega haft áhrif á verkun meðferðar með þeim (sjá kafla 4.4 hér fyrir ofan).

Hætta á illkynja sjúkdómum vegna innskeytingar erfðaefnis úr genaferju

Greining á innskeytingarstöðum var framkvæmd á lifrarsýnum úr einum sjúklingi sem fékk meðferð með Hemgenix í klínískri rannsókn. Sýni voru tekin einu ári eftir að skammtur var gefinn. Innskeyting genaferju í DNA í erfðamengi manna sást í öllum sýnum.

Klínískt mikilvægi einstakra tilvika innskeytingar er enn ekki þekkt, en vitað er að einstök tilvik innskeytingar í genamengi manna geta hugsanlega átt þátt í að auka hættu á illkynja sjúkdómum. Í klínískum rannsóknum sáust engin tilvik illkynja sjúkdóma í tengslum við meðferð með etranacogene dezaparvovec (sjá kafla 5.1 og 5.3). Ef illkynja sjúkdómur greinist á læknirinn sem stýrir meðferðinni að hafa samband við markaðsleyfishafa til að fá leiðbeiningar um töku sýna frá sjúklingnum til rannsókna á hugsanlegri innskeytingu genaferjunnar og hvar hún hefur þá orðið.

Ráðlagt er að sjúklingar sem fyrir eru með áhættuþætti fyrir lifrarfrumukrabbameini (svo sem bandvefsmyndun í lifur, lifrarbólgu C eða B eða fitulifur af öðrum orsökum en áfengisneyslu) gangist reglulega undir ómskoðun á lifur og að fylgst sé reglulega með hækkun á alfa-fetópróteini (AFP) (t.d. árlega) í a.m.k. 5 ár eftir gjöf Hemgenix (sjá einnig kafla 4.3).

Langtíma eftirfylgni

Gert er ráð fyrir að sjúklingar verði skráðir í eftirfylgnirannsókn þar sem sjúklingum með dreyrasýki er fylgt eftir í 15 ár, til að skilja betur langtímaöryggi og verkun genameðferðar með Hemgenix.

Natríum- og kalíuminnihald

Lyfið inniheldur 35,2 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 1,8% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áður en etranacogene dezaparvovec er gefið á að fara yfir þau lyf sem sjúklingurinn notar, til að ákvarða hvort breyta þurfi notkun þeirra til að koma í veg fyrir fyrirséðar milliverkanir sem lýst er í þessum kafla.

Fylgjast á með þeim lyfjum sem sjúklingur notar samhliða eftir gjöf etranacogene dezaparvovec, einkum á fyrsta árinu, og meta þörf fyrir breytingar á lyfjum sem notuð eru samhliða, samkvæmt heilsufari sjúklingsins og áhættu. Þegar byrjað er að taka nýtt lyf er ráðlagt að fylgjast náið með virkni ALAT og storkuþáttar IX (t.d. á einnar til tveggja vikna fresti fyrsta mánuðinn), til að meta hugsanleg áhrif á hvort tveggja.

Ekki hafa verið gerðar neinar *in vivo* rannsóknir á milliverkunum.

Lyf eða efni sem hafa eituráhrif á lifur

Reynsla af notkun þessa lyfs hjá sjúklingum sem nota lyf eða efni sem hafa eituráhrif á lifur er takmörkuð. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi eða verkun etranacogene dezaparvovec við slíkar aðstæður (sjá kafla 4.4).

Áður en sjúklingum sem nota lyf sem geta haft eituráhrif á lifur eða önnur efni sem hafa eituráhrif á lifur (þ.m.t. áfengi, náttúrulyf og fæðubótarefni sem geta haft eituráhrif á lifur) er gefið etranacogene dezaparvovec, og þegar metið er hvort ásættanlegt sé að nota slík lyf eftir meðferð með etranacogene dezaparvovec, eiga læknar að hafa í huga að þau gætu dregið úr verkun etranacogene dezaparvovec og aukið hættu á alvarlegri áhrifum á lifur, einkum á fyrsta árinu eftir gjöf etranacogene dezaparvovec (sjá kafla 4.4).

Milliverkanir við lyf sem geta minnkað eða aukið þéttni barkstera í plasma

Lyf sem geta minnkað eða aukið þéttni barkstera í plasma (t.d. lyf sem geta örvað eða hamlað virkni cýtókróm P450 3A4) geta dregið úr áhrifum meðferðar með barksterum eða aukið aukaverkanir af henni (sjá kafla 4.4).

Bólusetningar

Fyrir innrennsli etranacogene dezaparvovec á að ganga úr skugga um að sjúklingur hafi fengið allar fyrirhugaðar bólusetningar. Nauðsynlegt getur verið að breyta bólusetningaráætlun sjúklings til að gera samhliða ónæmistemprandi meðferð mögulega (sjá kafla 4.4). Ekki á að gefa sjúklingum lifandi bóluefni meðan þeir fá ónæmistemprandi meðferð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Engar sértækar dýrarannsóknir á frjósemi eða þroska fósturvísa og fósturs hafa verið gerðar til að rannsaka hvort notkun lyfsins handa konum sem geta orðið eða eru þungaðar geti verið skaðleg fyrir nýfætt barn (fræðileg hætta á skeytingu genaferjunnar inn í erfðaefni í fósturfrumum með erfðaefnisflutningi frá móður til barns (vertical transmission)).
Engin tiltæk gögn styðja neina tiltekna lengd notkunar getnaðarvarna hjá konum sem geta orðið þungaðar. Því er notkun Hemgenix ekki ráðlögð hjá konum sem geta orðið þungaðar.

Getnaðarvarnir eftir gjöf lyfsins hjá karlmönnum

Í klínískum rannsóknum greindist DNA úr genaferjunni tímabundið í sæði eftir gjöf etranacogene dezaparvovec (sjá kafla 5.2).

Í 12 mánuði eftir gjöf etranacogene dezaparvovec verða sjúklingar sem geta eignast börn og kvenkyns makar þeirra sem geta orðið þungaðir að koma í veg fyrir eða fresta þungun með sæðishindrandi getnaðarvörnum.
Karlmenn sem fá meðferð með Hemgenix mega ekki gefa sæði, til að lágmarka hugsanlega hættu á kímlínuerfðum frá föður (sjá kafla 4.4).

Meðganga

Engin reynsla liggur fyrir af notkun lyfsins á meðgöngu. Ekki hafa verið gerðar dýrarannsóknir á áhrifum Hemgenix á æxlun. Ekki er vitað hvort lyfið getur valdið fósturskaða eða haft áhrif á æxlunargetu ef þungaðri konu er gefið það. Ekki á að nota Hemgenix á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort etranacogene dezaparvovec skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn. Ekki á að nota Hemgenix meðan á brjóstagjöf stendur.

Frjósemi

Áhrif á frjósemi karlkyns einstaklinga hafa verið metin í rannsóknum á músum. Ekki sáust nein skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Innrennsli etranacogene dezaparvovec getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vegna hugsanlegra aukaverkana svo sem tímabundins sundls, þreytu og höfuðverkjar, sem hafa komið fram skömmu eftir gjöf etranacogene dezaparvovec, á að ráðleggja sjúklingum að gæta varúðar við akstur og notkun véla þar til þeir hafa gengið úr skugga um að lyfið hafi ekki hamlandi áhrif á þá (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um í klínískum rannsóknum á etranacogene dezaparvovec voru höfuðverkur (mjög algeng; 31,6% sjúklinga), hækkun á gildi ALAT (mjög algeng; 22,8% sjúklinga), hækkun á gildi ASAT (mjög algeng; 17,5% sjúklinga) og inflúensulík veikindi (mjög algeng; 14% sjúklinga).

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 3 sýnir yfirlit yfir aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum á etranacogene dezaparvovec hjá 57 sjúklingum. Aukaverkanirnar eru taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum og eftirtöldum tíðniflokkum: mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3. Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum á etranacogene dezaparvovec

MedDRA líffæraflokkur	Aukaverkun (kjörhugtak)	Tíðni
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar
	Sundl	Algengar
Meltingarfæri	Ógleði	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Inflúensulík veikindi	Mjög algengar
	Þreyta, lasleiki	Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Hækkað gildi alanín amínótransferasa, hækkað gildi aspartat amínótransferasa, hækkað gildi C-virks próteins	Mjög algengar
	Hækkað gildi kreatínkínasa í blóði, hækkað gildi gallrauða í blóði	Algengar
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Innrennslistengd viðbrögð (ofnæmi, viðbrögð á stungustað, sundl, kláði í augum, hitaþot, verkur í efri hluta kviðarhols, ofsakláði, óþægindi fyrir brjósti, hiti)	Mjög algengar*

*Tíðni er reiknuð út frá sameinuðum innrennslistengdum viðbrögðum sem töldust læknisfræðilega tengd. Einstök innrennslisviðbrögð komu fram hjá 1 til 2 þátttakendum, og töldust því algeng (tíðni var 1,8 til 3,5%).

Frávik í rannsóknaniðurstöðum varðandi lifrarstarfsemi
Tafla 4 sýnir frávik í rannsóknaniðurstöðum varðandi lifrarstarfsemi eftir gjöf Hemgenix. Hækkun á gildum ALAT er lýst frekar, þar sem henni getur fylgt minnkuð virkni storkuþáttar IX og hún getur bent til þess að nauðsynlegt sé að hefja meðferð með barksterum (sjá kafla 4.4).

Tafla 4. Frávik í rannsóknaniðurstöðum varðandi lifrarstarfsemi hjá sjúklingum sem fengu 2 x 10^{13} ferjuerfðamengi/kg líkamsþyngdar af etranacogene dezaparvovec í klínískum rannsóknum

Hækkun rannsóknarstofugilda[a]	Fjöldi sjúklinga (%) N = 57
Hækkun á gildi ALAT >ULN[b]	**23 (40,4%)**
>ULN – 3,0 x ULN[c]	17 (29,8%)
>3,0 – 5,0 x ULN[d]	1 (1,8%)
>5,0 – 20,0 x ULN[e]	1 (1,8%)
Hækkun á gildi ASAT >ULN[b]	**24 (42,1%)**

>ULN – 3,0 x ULN[c]	19 (33,3%)
>3,0 – 5,0 x ULN[d]	4 (7,0%)
Hækkun á gildi gallrauða >ULN[b]	**14 (24,6%)**
>ULN – 1,5 x ULN[c]	12 (21,1%)

Skammstafanir: ULN = efri mörk eðlilegra gilda (Upper Limit of Normal); CTCAE = Sameiginleg viðmið fyrir aukaverkanir (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
[a]Hæsta CTCAE-stig mæligilda eftir skammt er sýnt
[b]Vegna hækkaðra upphafsgilda náðu ekki allir sjúklingar með rannsóknastofufrávik >ULN CTCAE stigi 1
[c]CTCAE stig 1
[d]CTCAE stig 2
[e]CTCAE stig 3

Lýsing valinna aukaverkana

Innrennslistengd viðbrögð
Í klínískum rannsóknum á etranacogene dezaparvovec komu væg eða miðlungi alvarleg innrennslistengd viðbrögð fram hjá 7/57 sjúklingum (12,3%). Gert var hlé á innrennslinu hjá 3 sjúklingum og því síðan haldið áfram með minni hraða eftir meðferð með andhistamínlyfjum og/eða barksterum. Hjá 1 sjúklingi var innrennslinu hætt og það ekki hafið á ný (sjá kafla 5.1).

Ónæmismiðlaður transamínasakvilli (transaminitis)
Í klínískum rannsóknum kom hækkun á gildi ALAT fram við meðferðina hjá 13/57 sjúklingum (22,8%). Upphaf hækkunar á gildi ALAT varð á degi 22 til dags 787 eftir að skammtur var gefinn. Níu þeirra 13 sjúklinga sem ALAT hækkaði hjá fengu meðferð með barksterum sem voru minnkaðir smám saman. Meðallengd meðferðar með barksterum hjá þessum sjúklingum var 81,4 dagar. Hjá níu þeirra 13 sjúklinga sem ALAT hækkaði hjá kom einnig fram hækkun á gildi ASAT. Engin þeirra hækkana á gildum ALAT sem komu fram við meðferðina voru alvarleg aukaverkun og allar gengu til baka á 3 til 127 dögum.

Mótefnamyndun
Í klínískum rannsóknum á etranacogene dezaparvovec sást engin myndun mótefna gegn storkuþætti IX.

Viðvarandi vessabundið ónæmissvar gegn hjúp AAV5-genaferjunnar sást hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð með etranacogene dezaparvovec, eins og við var búist. Þéttni mótefna gegn AAV5 hækkaði yfir greiningarmörk, samkvæmt prófinu sem notað var í klínísku rannsókninni, í 3. viku eftir að skammtur var gefinn og hélst yfir greiningarmörkum við mælingu 24 mánuðum eftir að skammtur var gefinn.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Engar upplýsingar úr klínískum rannsóknum liggja fyrir um ofskömmtun etranacogene dezaparvovec.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blóðstorkuþættir, ATC-flokkur: B02BD16

Verkunarháttur

Etranacogene dezaparvovec er lyf til genameðferðar sem hannað er til að koma eintaki af DNA-táknröð fyrir storkuþátt IX úr mönnum inn í lifrarfrumur, til að ráða bót á orsök dreyrasýki B. Etranacogene dezaparvovec samanstendur af táknabættri (codon-optimised) DNA-táknröð fyrir virka Padua-afbrigðið af storkuþætti IX úr mönnum (hFIXco-Padua), undir stjórn lifrarsértækrar stýriraðar (promoter) (LP1), í erfðabreyttri adenóveiru-genaferju af sermisgerð 5 (AAV5) sem ekki getur fjölgað sér (sjá kafla 2.1).

Eftir stakt innrennsli í bláæð sækir etranacogene dezaparvovec sértækt í lifrarfrumur, þar sem DNA úr genaferjunni er nánast eingöngu að finna utan litninga (episomal) (sjá kafla 5.3 hér fyrir neðan). Eftir að erfðabreytta geninu hefur verið komið inn í frumurnar (transduction) veldur etranacogene dezaparvovec lifrarsértækri langtímatjáningu á Padua-afbrigðinu af storkuþætti IX-Padua. Þannig upprætir etranacogene dezaparvovec skort á blóðstorkuvirkni storkuþáttar IX í blóðrás hjá sjúklingum með dreyrasýki B, að hluta til eða öllu leyti.

Verkun og öryggi

Lagt var mat á öryggi og verkun við meðferð með etranacogene dezaparvovec í tveimur framskyggnum, opnum rannsóknum þar sem allir fengu einn skammt af sömu stærð, rannsókn á stigi 2b sem framkvæmd var í Bandaríkjunum og fjölþjóðlegri 3. stigs rannsókn sem framkvæmd var í Bandaríkjunum, Bretlandi og innan Evrópusambandsins. Í báðar rannsóknir voru teknir inn fullorðnir karlkyns sjúklingar (líkamsþyngd á bilinu 58 til 169 kg) með miðlungssvæsna eða svæsna dreyrasýki B (≤2% af virkni storkuþáttar IX; N=3 í rannsókninni á stigi 2b og N=54 í 3. stigs rannsókninni), sem fengu stakan skammt af etranacogene dezaparvovec í bláæð sem nam 2×10^{13} ferjuerfðamengjum/kg líkamsþyngdar og var síðan fylgst með í 5 ár.

Í 3. stigs lykilrannsókninni luku alls 54 karlkyns sjúklingar, sem voru á aldrinum 19 til 75 ára við inntöku í rannsóknina (n=47 ≥18 ára og <65 ára; n=7 ≥65 ára), með miðlungssvæsna eða svæsna dreyrasýki B, ≥6 mánaða upphaflegu áhorfstímabili með hefðbundinni fyrirbyggjandi meðferð með storkuþætti IX, en eftir það fengu sjúklingarnir stakan skammt af etranacogene dezaparvovec í bláæð. Sjúklingar komu reglulega til eftirlits eftir meðferðina og luku 53/54 sjúklingum a.m.k. 18 mánaða eftirfylgni. Einn sjúklingur, sem var 75 ára við skimun, dó af hjartalosti 15 mánuðum eftir að hann fékk skammtinn og var staðfest að það tengdist ekki meðferðinni. Hinir 53/54 sjúklingum halda áfram eftirfylgni í alls 5 ár eftir að þeir fengu skammtinn. Af þeim fékk einn aðeins hluta skammtsins af etranacogene dezaparvovec (10%) vegna innrennslistengdra viðbragða meðan á innrennslinu stóð. Allir sjúklingarnir voru á fyrirbyggjandi uppbótarmeðferð með storkuþætti IX áður en þeim var gefið etranacogene dezaparvovec. Hlutleysandi mótefni gegn AAV5 voru til staðar hjá 21/54 sjúklingum (38,9%) við upphaf rannsóknarinnar.

Aðalmarkmiðið varðandi verkun með 3. stigs rannsókninni var að meta minnkun árlegrar blæðingatíðni (annualised bleeding rate, ABR) milli 7. og 18. mánaðar eftir að skammtur var gefinn, þ.e. eftir að stöðug tjáning storkuþáttar IX var komin á 6 mánuðum eftir að skammtur var gefinn, borið saman við upphaflega áhorfstímabilið (upphafstímabil). Í þeim tilgangi var horft til allra blæðingatilvika, óháð mati rannsakandans. Niðurstöður varðandi verkun sýndu að etranacogene dezaparvovec reyndist betur en samfelld fyrirbyggjandi meðferð með storkuþætti IX (sjá töflu 5).

Tafla 5. Blæðingatilvik og árleg blæðingatíðni

Fjöldi	**≥6-mánaða upphafstímabil FAS (N=54)**	**7-18 mánuðum eftir skammt FAS (N=54)**	**≥6-mánaða upphafstímabil (N=53)*** **	**7-18 mánuðum eftir skammt (N=53)*** **
Fjöldi sjúklinga sem fengu blæðingar	40 (74,1%)	20 (37,0%)	40 (75,5%)	19 (35,8%)
Fjöldi sjúklinga sem ekki fengu blæðingar	14 (25,9%)	34 (63,0%)	13 (24,5%)	34 (64,2%)

Fjöldi blæðingatilvika	136	54	136	49
Fjöldi mannára á hvert blæðingatilvik	33,12	49,78		
Aðlöguð* árleg blæðingatíðni** (95% öryggismörk) fyrir hvaða blæðingu sem er	4,19 (3,22; 5,45)	1,51 (0,81; 2,82)	3,89 (2,93; 5,16)	1,07 (0,63; 1,82)
Minnkun árlegrar blæðingatíðni (frá inngangstímabili þar til eftir meðferð) 2-hliða 95% Wald öryggismörk 1-hliða p-gildi****	-	64% (36%; 80%) 0,0002		72% (57%; 83%) p<0,0001
Fjöldi sjúklinga sem fengu alvarlegar blæðingar	10 (18,5%)	7 (13%)	-	-
Fjöldi sjúklinga sem fengu mjög alvarlegar blæðingar	3 (5,6%)	2 (3,7%)	-	-
Aðlöguð árleg blæðingatíðni fyrir sjálfvaktar blæðingar 1-hliða p-gildi	1,52	0,44 p=0,0034	-	-
Aðlöguð árleg blæðingatíðni fyrir liðblæðingar 1-hliða p-gildi	2,35	0,51 p<0,0001	-	-
Aðlöguð árleg blæðingatíðni fyrir áverkablæðingar 1-hliða p-gildi	2,09	0,62 p<0,0001	-	-

Skammstafanir: FAS = greiningarþýði (Full Analysis Set), felur í sér alla 54 sjúklingana sem fengu skammt

* Aðlöguð árleg blæðingatíðni: Mat á árlegri blæðingatíðni og samanburður á árlegri blæðingatíðni milli upphafstímabils og tímabils eftir meðferð byggðist á tölfræðilegu líkani (þ.e. á tveggja kosta aðhvarfsgreiningarlíkani með almennum matsjöfnum fyrir endurteknar mælingar (repeated measures generalised estimating equations negative binomial regression model), sem tók tillit til paraðrar hönnunar rannsóknarinnar með hliðrunarbreytu fyrir mismunandi sýnatökutímabil. Lengd meðferðartímabils var flokkaskýribreyta (categorical covariate)).

** Árleg blæðingatíðni var metin í 7. til 18. mánuði eftir innrennsli etranacogene dezaparvovec, til að tryggja að tímabilið tæki til stöðugrar tjáningar á storkuþætti IX frá erfðabreytta geninu.

*** Gögn um þýðið taka til allra sjúklinga sem fengu skammt að undanskildum einu sjúklingi sem var með hlutleysandi mótefni gegn AAV5 í títranum 1:3.212 (samkvæmt mælingunni sem notuð var í klínísku rannsókninni, en það jafngildir títranum 1:4.417 samkvæmt mælingu á hlutleysandi mótefnum gegn AAV5 með víkkað mælisvið), sem ekki svaraði meðferð, þ.e. sýndi ekki tjáningu eða virkni storkuþáttar IX eftir að skammtur var gefinn.

**** 1-hliða p-gildi ≤0,025 fyrir tímabil eftir meðferð/upphafstímabil <1 taldist tölfræðilega marktækt.

Eftir stakan skammt af etranacogene dezaparvovec sást aukning á virkni storkuþáttar IX sem skipti máli klínískt, mælt með eins stigs prófi (byggt á aPTT) (sjá töflu 6). Virkni storkuþáttar IX var einnig mæld með litmyndandi prófi og voru niðurstöður þar lægri en í eins stigs prófinu (byggt á aPTT), þannig að hlutfall virkni storkuþáttar IX í litmyndandi prófinu og í eins stigs prófinu var á bilinu 0,408 til 0,547 frá mánuði 6 að mánuði 24 eftir að skammtur var gefinn.

Tafla 6. Ómenguð[2] virkni storkuþáttar IX eftir 6, 12, 18 og 24 mánuði (FAS; eins stigs próf (byggt á aPTT))

	Upphafs-gildi[1] (N=54)[2]	**6 mánuðum eftir skammt (N=51)[2]**	**12 mánuðum eftir skammt (N=50)[2]**	**18 mánuðum eftir skammt (N=50)[2]**	**24 mánuðum eftir skammt[5] (N=50)[2]**
Meðaltal % (SD)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,40)	36,66 (18,96)
Miðgildi % (lággildi, hágildi)	1,0 (1,0; 2,0)	37,30 (8,2; 97,1)	39,90 (5,9; 113,0)	33,55 (4,5; 122,9)	33,85 (4,7; 99,2)
Breyting frá upphafi Meðaltal minnstu fervika (LS) (SE)[3]	Á ekki við	36,18 (2,432)	38,81 (2,442)	34,31 (2,444)	34,13 (2,325)
95% öryggismörk		31,41; 40,95	34,01; 43,60	29,52; 39,11	29,57; 38,69
1-hliða p-gildi[4]		p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001

Skammstafanir: aPTT = virkjaður trombóplastíntími (activated Partial Thromboplastin Time); FAS = greiningarþýði (Full Analysis Set), felur í sér alla 54 sjúklingana sem fengu skammt; SD = staðalfrávik; SE = staðalskekkja.

[1]Upphafsgildi: Upphafsgildi storkuþáttar IX voru reiknuð út frá sögulegum alvarleika dreyrasýki B hjá hverjum sjúklingi, sem var skráður í tilvikaskrá sjúklingsins (case report form). Ef þátttakandi var með staðfestan svæsinn skort á storkuþætti IX (magn storkuþáttar IX í plasma <1%), var reiknað upphafsgildi storkuþáttar IX hjá þeim talið vera 1%. Ef þátttakandi var með staðfestan miðlungssvæsinn skort á storkuþætti IX (magn storkuþáttar IX í plasma ≥1% og ≤2%), var reiknað upphafsgildi storkuþáttar IX hjá þeim talið vera 2%.

[2]Ómengað: blóðsýni sem tekin voru innan 5 helmingunartíma utanaðkomandi storkuþáttar IX voru útilokuð. Tekið var tillit til bæði dagsetningar og tímasetningar notkunar utanaðkomandi storkuþáttar IX og blóðsýnatöku við ákvörðun um hvort sýni teldist ómengað. Fyrir sjúklinga þar sem ekki lágu fyrir nein ómenguð gildi eftir meðferð, ákvörðuð af miðlægri rannsóknarstofu, var breyting frá upphafsgildi talin núll í þessari greiningu og gildi eftir meðferð talin þau sömu og upphafsgildi. Upphafsgildi storkuþáttar IX voru reiknuð út frá sögulegum alvarleika dreyrasýki B hjá hverjum sjúklingi, sem var skráður í tilvikaskrá sjúklingsins (case report form). Greiningarþýðið innihélt einn sjúkling sem aðeins fékk 10% af áætluðum skammti, einn sjúkling sem lést 15 mánuðum eftir að skammtur var gefinn, úr ótengdum sjúkdómi, einn sjúkling sem fyrir var með títra hlutleysandi mótefna gegn AAV5 sem nam 1:3.212 (samkvæmt mælingunni sem notuð var í klínísku rannsókninni, en það jafngildir títranum 1:4.417 samkvæmt mælingu á hlutleysandi mótefnum gegn AAV5 með víkkað mælisvið) og svaraði ekki meðferð og einn sjúkling þar sem sýni voru menguð af utanaðkomandi storkuþætti IX. Samkvæmt því innihéldu heildargögn um þýðið gögn um ómenguð sýni frá 54 til 50 sjúklingum.

[3]Meðaltal minnstu fervika (least squares mean (SE)): úr línulegu, blönduðu líkani fyrir endurteknar mælingar (repeated measures linear mixed model) með komu sem flokkaskýribreytu (categorical covariate).

[4]1-hliða p-gildi ≤0,025 fyrir tímabil eftir meðferð/upphafstímabil taldist tölfræðilega marktækt.

[5]Fyrir mánuð 24, gögn byggðust á ad-hoc greiningu og p-gildi var ekki leiðrétt með tilliti til margfeldis (multiplicity).

Upphaf tjáningar storkuþáttar IX eftir að skammtur var gefinn var greinanlegt í mælingu á fyrstu ómenguðu sýnum í viku 3. Almennt fylgdi magn af storkuþætti IX (protein kinetic profile) á tímabilinu eftir að skammtur var gefinn svipuðu mynstri og virkni storkuþáttar IX, þó það væri breytilegra.

Greining á endingu virkni storkuþáttar IX sýndi að virkni storkuþáttar IX var stöðug frá 6 mánuðum til allt að 24 mánuðum eftir að skammtur var gefinn. Greining á endingu sýndi svipað mynstur virkni storkuþáttar IX eftir meðferð með etranacogene dezaparvovec og eftir meðferð með forveranum, þ.e. genameðferð með rAAV5-hFIX, sem inniheldur gen fyrir óbreyttan (wild type) storkuþátt IX úr mönnum, í fyrri klínískri rannsókn, en hún sýndi stöðuga virkni storkuþáttar IX frá 6 mánuðum allt að 5 árum eftir að skammtur var gefinn (sjá kafla 5.3).

Þó meðalgildi virkni storkuþáttar IX væru í heild tölulega lægri hjá sjúklingum sem fyrir voru með hlutleysandi mótefni gegn AAV5, sást engin fylgni sem skipti máli klínískt milli títra sjúklinga af mótefnum gegn AAV5 sem þeir voru með fyrir og virkni storkuþáttar IX hjá þeim 18 mánuðum eftir að skammtur var gefinn (sjá töflu 7). Hjá einum sjúklingi sem við skimun var með títra hlutleysandi mótefna gegn AAV5 sem nam 1:3.212 (samkvæmt mælingunni sem notuð var í klínísku rannsókninni, en það jafngildir títranum 1:4.417 samkvæmt mælingu á hlutleysandi mótefnum gegn AAV5 með víkkað mælisvið) sást engin svörun við meðferð með etranacogene dezaparvovec, hvorki tjáning né virkni storkuþáttar IX.

Tafla 7. Virkni eigin storkuþáttar IX eftir skammt hjá sjúklingum með og án hlutleysandi mótefna gegn AAV5 fyrir meðferð (FAS; eins stigs próf (byggt á aPTT))

				Breyting frá upphafi		
	Fjöldi sjúklinga	**Meðalvirkni storkuþáttar IX (%) (SD)**	**Miðgildi virkni storkuþáttar IX (%) (lággildi, hágildi)**	**Meðaltal minnstu fervika (Least Squares) (SE)†**	**95% öryggis-mörk**	**1-hliða p-gildi**
Sjúklingar sem voru með hlutleysandi mótefni gegn AAV5 fyrir meðferð						
Upphafsgildi	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0; 2,0)	Á ekki við	Á ekki við	Á ekki við
Mánuður 6	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2; 90,4)	30,79 (3,827)	23,26; 38,32	<0,0001
Mánuður 12	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5; 73,6)	31,59 (3,847)	24,02; 39,16	<0,0001
Mánuður 18	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3; 57,9)	26,83 (3,854)	19,24; 34,41	<0,0001
Mánuður 24	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1; 88,3)	28,35 (3,928)	20,62; 36,08	<0,0001
Sjúklingar sem ekki voru með hlutleysandi mótefni gegn AAV5 fyrir meðferð						
Upphafsgildi	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0; 2,0)	Á ekki við	Á ekki við	Á ekki við
Mánuður 6	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4; 97,1)	39,46 (3,172)	33,23; 45,69	<0,0001
Mánuður 12	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9; 113,0)	43,07 (3,176)	36,83; 49,31	<0,0001
Mánuður 18	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5; 122,9)	38,72 (3,172)	32,49; 44,95	<0,0001
Mánuður 24	33	38,55 (19,19)	35,40 (4,7; 99,2)	37,40 (2,933)	31,64; 43,16	<0,0001

Skammstafanir: FAS = greiningarþýði (Full Analysis Set), felur í sér alla 54 sjúklingana sem fengu skammt; aPTT = virkjaður trombóplastíntími (activated Partial Thromboplastin Time); SD = staðalfrávik (standard deviation); SE = staðalskekkja (standard error).
†Meðaltal minnstu fervika (least squares mean (SE)): úr línulegu, blönduðu líkani fyrir endurteknar mælingar (repeated measures linear mixed model) með komu sem flokkaskýribreytu (categorical covariate).

Rannsóknin sýndi einnig fram á betri árangur af etranacogene dezaparvovec 18 mánuðum eftir að skammtur var gefinn en af venjulegri fyrirbyggjandi meðferð með utanaðkomandi storkuþætti IX á upphafstímabilinu (sjá töflu 8). Árleg tíðni blæðingatilvika sem meðhöndluð voru með storkuþætti IX í mánuðum 7 til 18 eftir að skammtur var gefinn minnkaði um 77% (sjá töflu 5).

Tafla 8. Árleg tíðni blæðingatilvika sem meðhöndluð voru með storkuþætti IX

	≥6-mánaða upphafstímabil FAS (N=54)	**7-18 mánuðum eftir skammt FAS (N=54)**
Fjöldi sjúklinga sem fengu blæðingatilvik sem voru meðhöndluð með storkuþætti IX	37/54 (68,5%)	15/54 (27,8%)
Fjöldi blæðingatilvika sem voru meðhöndluð með storkuþætti IX	118	30
Aðlöguð árleg tíðni blæðingatilvika sem voru meðhöndluð með storkuþætti IX (95% öryggismörk)	3,65 (2,82; 4,74)	0,84 (0,41; 1,73)
Hlutfall árlegrar tíðni blæðingatilvika sem voru meðhöndluð með storkuþætti IX (tímabil eftir meðferð deilt með upphafstímabili)	-	0,23 (0,12; 0,46)

	≥6-mánaða upphafstímabil FAS (N=54)	7-18 mánuðum eftir skammt FAS (N=54)
2-hliða 95% Wald öryggismörk 1-hliða p-gildi		p<0,0001
Aðlöguð árleg tíðni sjálfsprottinna blæðingatilvika sem voru meðhöndluð með storkuþætti IX (95% öryggismörk)	1,34 (0,87; 2,06)	0,45 (0,15; 1,39)
Hlutfall árlegrar tíðni sjálfsprottinna blæðingatilvika sem voru meðhöndluð með storkuþætti IX (tímabil eftir meðferð deilt með upphafstímabili) 2-hliða 95% Wald öryggismörk 1-hliða p-gildi	-	0,34 (0,11; 1,00) p= 0,0254
Aðlöguð árleg tíðni liðblæðinga sem voru meðhöndlaðar með storkuþætti IX (95% öryggismörk)	2,13 (1,58; 2,88)	0,44 (0,19; 1,00)
Hlutfall árlegrar tíðni liðblæðinga sem voru meðhöndlaðar með storkuþætti IX (tímabil eftir meðferð deilt með upphafstímabili) 2-hliða 95% Wald öryggismörk 1-hliða p-gildi	-	0,20 (0,09; 0,45) p<0,0001

Skammstafanir: FAS = greiningarþýði (Full Analysis Set), felur í sér alla 54 sjúklingana sem fengu skammt

Meðalnotkun storkuþáttar IX til uppbótarmeðferðar minnkaði marktækt um 248.825,0 a.e./ár/sjúkling (98,42%; 1-hliða p<0,0001) milli mánaða 7 og 18 og um 248.392,6 a.e./ár/sjúkling (96,52%; 1-hliða p<0,0001) milli mánaða 7 og 24 eftir meðferð með etranacogene dezaparvovec, borið saman við venjulega fyrirbyggjandi meðferð með storkuþætti IX á upphafstímabilinu. Frá degi 21 og til og með mánuðum 7 til 24 héldust 52 af 54 sjúklingum sem fengu meðferð (96,3%) lausir við samfellda fyrirbyggjandi meðferð með storkuþætti IX.

Í heild sáust svipaðar niðurstöður 24 mánuðum eftir að skammtur var gefinn í 3. stigs rannsókninni. Enginn sjúklinganna sýndi merki um hlutleysandi mótefni gegn storkuþætti IX sem myndaður var af völdum etranacogene dezaparvovec í 2 ár frá því að skammtur var gefinn. Enginn þeirra 3 sjúklinga sem teknir voru inn í rannsóknina á stigi 2b sýndi heldur merki um hlutleysandi mótefni í 3 ár frá því að skammtur var gefinn. Hjá þeim 3 sjúklingum kom fram aukning á virkni storkuþáttar IX sem skipti máli klínískt og hættu þeir venjulegri fyrirbyggjandi meðferð með storkuþætti IX í 3 ár eftir að skammtur var gefinn.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Hemgenix hjá einum eða fleiri undirhópum barna við dreyrasýki B (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Skilyrt samþykki

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.
Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing, umbrot og brotthvarf

Búist er við að storkuþáttur IX sem myndast í lifur af völdum etranacogene dezaparvovec fylgi sams konar dreifingar- og niðurbrotsferlum og storkuþáttur IX sem líkaminn myndar sjálfur hjá einstaklingum sem ekki eru með skort á storkuþætti IX (sjá kafla 5.1).

Klínísk lyfjahvörf útskilnaðar genaferjunnar

Lyfjahvörf útskilnaðar genaferjunnar (shedding) voru skilgreind eftir gjöf etranacogene dezaparvovec, með næmri PCR-greiningu (polymerase chain reaction) sem greinir DNA-raðir úr genaferjunni í blóði og sæði. Greiningin er næm fyrir erfðabreyttu (transgene) DNA, þ.m.t. brotum úr DNA sem brotið hefur verið niður. Hún sýnir ekki hvort DNA er í hjúp genaferjunnar, í frumum eða í vökvafasa (t.d. blóðplasma eða sæðisvökva) eða hvort heilar genaferjur eru til staðar.

Í 3. stigs rannsókninni sást greinanlegt DNA úr genaferjunni í blóði og sæði og eftir að skammtur var gefinn náðist hámarksþéttni DNA úr genaferjunni í blóði (n = 53/54) eftir tíma (T_{max}) sem var að miðgildi 4 klukkustundir og í sæði (n = 42/54) eftir tíma (T_{max}) sem var að miðgildi 42 dagar. Meðalgildi hámarksþéttni var $2{,}2 \times 10^{10}$ ferjuerfðamengi/ml í blóði og $3{,}8 \times 10^{5}$ ferjuerfðamengi/ml í sæði. Eftir að hámarksþéttni náðist minnkaði þéttni erfðabreytts (transgene) DNA stöðugt. Sjúklingar töldust ekki skilja genaferjuna út ef DNA úr genaferjunni var undir greiningarmörkum í 3 sýnum í röð. Samkvæmt þessari skilgreiningu höfðu alls 56% sjúklinga (30/54) losnað við DNA úr genaferjunni úr blóði og 69% (37/54) höfðu losnað við DNA úr genaferjunni úr sæði í mánuði 24. Miðgildi tíma þar til genaferjan var ekki lengur skilin út var 52,3 vikur í blóði og 45,8 vikur í sæði, 24 mánuðum eftir að skammtur var gefinn. Sumir sjúklingar skiluðu ekki nógu mörgum blóð- eða sæðissýnum til að unnt væri að meta útskilnað genaferjunnar samkvæmt skilgreiningunni. Að teknu tilliti til niðurstaðna varðandi útskilnað genaferjunnar sem fengust úr síðustu tveimur samliggjandi sýnum töldust alls 40/54 sjúklingum (74%) hafa losnað við DNA úr genaferjunni úr blóði og 47/54 sjúklingum (87%) höfðu losnað við DNA úr genaferjunni úr sæði, 24 mánuðum eftir að skammtur var gefinn.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi
Í 3. stigs rannsókninni var meirihluti sjúklinga (n=45) með eðlilega nýrnastarfsemi (úthreinsun kreatíníns (CLcr) = ≥90 ml/mín, skilgreint samkvæmt Cockcroft-Gault jöfnunni), 7 sjúklingar voru með vægt skerta nýrnastarfsemi (CLcr = 60 til 89 ml/mín) og einn sjúklingur var með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CLcr = 30 til 59 ml/mín). Enginn munur á virkni storkuþáttar IX sem skipti máli klínískt sást milli þessara sjúklinga.

Notkun etranacogene dezaparvovec hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CLcr = 15 til 29 ml/mín) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (CLCr <15 ml/mín) hefur ekki verið rannsökuð.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi
Í 3. stigs rannsókninni sást enginn munur á virkni storkuþáttar IX sem skipti máli klínískt milli sjúklinga með mismunandi stig fitukvilla í lifur við upphaf meðferðar.

Notkun hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og langt gengna bandvefsmyndun í lifur hefur ekki verið rannsökuð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almenn eituráhrif

Forklínískar rannsóknir voru hafnar með lyfi til genameðferðar sem byggði á erfðabreyttri adenóveiru-genaferju af sermisgerð 5 (rAAV5), sem tjáði óbreyttan (wild type) storkuþátt IX úr mönnum (rAAV5-hFIX). Etranacogene dezaparvovec (rAAV5-hFIX-Padua) var síðan þróað úr rAAV5-hFIX með tveggja núkleótíða breytingu á erfðabreytta geninu fyrir storkuþátt IX úr mönnum, sem myndaði þá Padua-afbrigðið af storkuþætti IX, sem kemur fyrir náttúrulega og hefur marktækt aukna virkni (sjá kafla 5.1).

Mörk skaðlegra áhrifa (no observed adverse effect level, NOAEL) hjá öðrum prímötum en mönnum voru við 9 x 10^{13} ferjuerfðamengi/kg líkamsþyngdar, sem er u.þ.b. 5-faldur skammtur handa mönnum, sem er 2 x 10^{13} ferjuerfðamengi/kg líkamsþyngdar.

Dreifing etranacogene dezaparvovec og forvera þess, genaferjunnar sem innihélt óbreyttan (wild type) storkuþátt IX úr mönnum, var metin hjá músum og prímötum öðrum en mönnum eftir gjöf í bláæð. Staðfest var að báðar genaferjurnar og tjáningu þeirra erfðabreyttu gena sem þær fluttu var einkum að finna í lifur og var dreifingin skammtaháð.

Eituráhrif á erfðaefni

Lagt var mat á áhættu vegna eituráhrifa á erfðaefni og æxlun af rAAV5-hFIX. Greining á innskeytingarstöðum í DNA í erfðamengi hýsils var framkvæmd á lifrarsýnum úr músum og prímötum öðrum en mönnum, sem höfðu verið sprautuð með rAAV5-hFIX í skömmtum sem námu allt að 2,3 x 10^{14} ferjuerfðamengi/kg líkamsþyngdar, sem jafngildir u.þ.b. 10-falt stærri skammti en klínískur skammtur hjá mönnum. Þær DNA-raðir úr rAAV5-hFIX genaferjunni sem endurheimtust voru nánast eingöngu utan litninga (episomal) en ekki skeytt inn í DNA hýsilsins. Það litla af DNA úr rAAV5-hFIX genaferjunni sem skeytt var inn í erfðamengi hýsilsins var dreift um það, en ekki skeytt sérstaklega inn í gen sem tengjast illkynja breytingum hjá mönnum (sjá kafla 4.4 „Hætta á illkynja sjúkdómum vegna innskeytingar erfðaefnis úr genaferju“).

Krabbameinsvaldandi áhrif

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar á hugsanlegum krabbameinsvaldandi áhrifum etranacogene dezaparvovec.

Þó ekki séu tiltæk nein fullnægjandi dýralíkön til að meta hugsanleg æxlismyndandi og krabbameinsvaldandi áhrif etranacogene dezaparvovec hjá mönnum, benda eiturefnafræðileg gögn ekki til þess að ástæða sé til að óttast krabbameinsvaldandi áhrif.

Eituráhrif á æxlun og þroska

Engar sértækar rannsóknir á hugsanlegum eituráhrifum etranacogene dezaparvovec á æxlun og þroska, þ.m.t. áhrifum á fósturvísa, fóstur og frjósemi, hafa verið gerðar, þar sem karlmenn eru meirihluti þess sjúklingaþýðis sem meðferð með Hemgenix er ætluð fyrir. Hætta á erfðaefnisflutningi með kynfrumum (germline transmission) eftir gjöf skammts af rAAV5-hFIX sem var 2,3x10^{14} ferjuerfðamengi/kg líkamsþyngdar, þ.e. u.þ.b. 10-faldur ráðlagður skammtur handa mönnum, var metin hjá músum. Gjöf rAAV5-hFIX leiddi til þess að DNA úr genaferjunni greindist í æxlunarfærum og sæði karlkyns dýra. Eftir mökun þessara músa við kvendýr sem ekki höfðu verið útsett fyrir genaferjunni, 6 dögum eftir að skammturinn var gefinn, greindist samt sem áður ekkert DNA úr rAAV5-hFIX genaferjunni í æxlunarfærum kvendýranna eða afkvæmunum, sem bendir til þess að enginn erfðaefnisflutningur verði með kynfrumum frá föður.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósi
Pólýsorbat-20
Kalíumklóríð
Kalíumfosfat
Natríumklóríð
Natríumfosfat
Saltsýra (til að stilla pH)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

24 mánuðir

Eftir þynningu

Eftir þynningu með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn (sjá kafla 6.6) má geyma Hemgenix við 15 °C – 25 °C í innrennslispokanum, varið ljósi. Þó þarf að ljúka við að gefa sjúklingnum etranacogene dezaparvovec innan 24 klukkustunda eftir að skammturinn er útbúinn. Sýnt var fram á stöðugleika eftir þynningu í innrennslispokum úr pólýetýlen/pólýprópýlen samfjölliðu, án pólývinýlklóríðs (PVC), í 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Þynnið fyrir notkun.
Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

10 ml af lausn í hettuglasi úr gleri af tegund I, með tappa (klóróbútýlgúmmí), álinnsigli og hettu sem smellt er af.

Hemgenix er í hettuglösum sem innihalda 10 ml.

Heildarfjöldi hettuglasa í hverjum pakka svarar til þeirra skammta sem þarf fyrir hvern sjúkling, samkvæmt líkamsþyngd hans og kemur fram utan á pakkanum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.

Nota á hlífðarbúnað, þ.m.t. hanska, öryggisgleraugu, hlífðarfatnað og grímu meðan etranacogene dezaparvovec er undirbúið og gefið.

Undirbúningur etranacogene dezaparvovec fyrir lyfjagjöf

1. Viðhafa skal smitgát meðan etranacogene dezaparvovec er undirbúið og gefið.
2. Eingöngu á að nota hvert hettuglas með etranacogene dezaparvovec einu sinni (einnota hettuglös).
3. Sannreyna á nauðsynlegan skammt af etranacogene dezaparvovec samkvæmt líkamsþyngd sjúklingsins. Heildarfjöldi hettuglasa í hverjum pakka svarar til þeirra skammta sem þarf fyrir hvern sjúkling, samkvæmt líkamsþyngd hans.
4. Þynna verður etranacogene dezaparvovec með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, áður en lyfið er gefið.
   - Dragið upp útreiknað rúmmál þess skammts sem þarf af Hemgenix (í ml) úr 500 ml innrennslispoka/pokum með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn. Rúmmálið sem dregið er upp er breytilegt eftir líkamsþyngd sjúklingsins.

- Fyrir sjúklinga sem vega <120 kg á að draga upp rúmmál af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausninni sem jafngildir heildarrúmmáli skammtsins af Hemgenix (í ml) úr einum 500 ml innrennslispoka.
- Fyrir sjúklinga sem vega ≥120 kg á að draga upp rúmmál af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausninni sem jafngildir heildarrúmmáli skammtsins af Hemgenix (í ml) úr tveimur 500 ml innrennslispokum, með því að draga upp helming rúmmálsins úr hvorum 500 ml innrennslispoka.

- Síðan á að bæta þeim skammti sem þarf af Hemgenix í innrennslispokann/pokana, þannig að rúmmál í hvorum innrennslispoka verði á ný 500 ml.

5. Bætið skammtinum af Hemgenix beint í 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausnina. Ekki á að sprauta skammtinum af Hemgenix í loftið í innrennslispokanum þegar lyfið er þynnt.
6. Snúið innrennslispokanum/pokunum varlega a.m.k. 3 sinnum til að blanda lausnina og tryggja jafna dreifingu íblandaða lyfsins.
7. Til að forðast að lyfið freyði:

- Ekki má hrista hettuglös eða tilbúna innrennslispoka með etranacogene dezaparvovec.
- Ekki á að nota síunálar við undirbúning etranacogene dezaparvovec.

8. Til að draga úr hættu á að lyf fari til spillis og/eða úði myndist eiga innrennslispokar að vera tengdir innrennslisslöngum sem þegar hafa verið fylltar af sæfðu 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn.
9. Tengja á innrennslisslönguna, sem hefur verið fyllt af sæfðu 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn við aðalbláæðalegginn, sem einnig hefur verið fylltur af sæfðu 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, fyrir notkun.
10. Eingöngu á að nota 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyf, lausn, þar sem stöðugleiki etranacogene dezaparvovec í öðrum þynningarlausnum hefur ekki verið ákvarðaður.
11. Ekki á að gefa innrennsli þynntrar etranacogene dezaparvovec lausnar í sömu innrennslisslöngu og önnur lyf.
12. Ekki á að gefa lyfið í miðlæga innrennslisslöngu eða lyfjabrunn.

<u>Lyfjagjöf</u>

13. Skoða á þynnta etranacogene dezaparvovec lausn áður en hún er gefin. Þynnt etranacogene dezaparvovec lausn á að vera tær og litlaus. Ef vart verður við agnir, grugg eða litabreytingar í innrennslispokanum á ekki að nota etranacogene dezaparvovec.
14. Nota á lyfið eins fljótt og kostur er eftir þynningu. <u>Ekki má</u> geyma blandað lyf lengur en tilgreint er í kafla 6.3 í Samantekt á eiginleikum lyfs.
15. Nota á 0,2 µm innbyggða slöngusíu úr pólýetersúlfóni (PES).
16. Gefa á þynnta etranacogene dezaparvovec lausn í útlæga bláæð, um sérstaka innrennslisslöngu sem tengd er útlægum bláæðalegg.
17. Fylgja á vandlega fyrirmælum um innrennslishraða etranacogene dezaparvovec í kafla 4.2 í Samantekt á eiginleikum lyfs. Ljúka á lyfjagjöfinni innan 24 klukkustunda frá því að lyfið er blandað (sjá kafla 4.2 í Samantekt á eiginleikum lyfs).
18. Eftir að allt innihald innrennslispokans hefur verið gefið á að skola innrennslisslönguna með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, með sama innrennslishraða, til að tryggja að allt magnið af etranacogene dezaparvovec hafi verið gefið.

<u>Ráðstafanir sem þarf að gera ef útsetning verður fyrir slysni</u>

Ef útsetning verður fyrir slysni á að fylgja gildandi leiðbeiningum varðandi lyfjaúrgang.

- Ef lyfið berst í augu fyrir slysni á að skola augun tafarlaust með vatni í a.m.k. 15 mínútur. Ekki á að nota alkóhóllausn.
- Ef útsetning verður með nálarstungu fyrir slysni á að örva blæðingu úr sárinu og þvo stungustaðinn vel með sápu og vatni.
- Ef lyfið berst á húð fyrir slysni á að hreinsa húðsvæðið vandlega með sápu og vatni í a.m.k. 15 mínútur. Ekki á að nota alkóhóllausn.
- Ef lyfinu er andað inn fyrir slysni á sá sem það gerir að færa sig í umhverfi með fersku lofti.
- Ef lyfið berst í munn fyrir slysni á að skola munninn vel með miklu vatni.

- Í öllum tilvikum á að leita læknisaðstoðar.

Hreinsa á vinnusvæði og búnað sem gæti hafa komist í snertingu við etranacogene dezaparvovec með viðeigandi hreinsiefni með veirudrepandi virkni (t.d. sótthreinsiefni sem losar klór, svo sem hýpóklórít sem inniheldur 0,1% af klóri (1.000 ppm)) eftir notkun.

Varúðarráðstafanir við förgun lyfsins

Ónotuðu lyfi og öllu efni sem hefur verið í snertingu við Hemgenix (föstum og fljótandi úrgangi) verður að farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um förgun lyfjaúrgangs.
Ráðleggja á umönnunaraðilum varðandi rétta meðhöndlun úrgangs frá menguðum heilbrigðisvörum meðan á notkun Hemgenix stendur.

Hreinsa á vinnusvæði og búnað sem gæti hafa komist í snertingu við etranacogene dezaparvovec með viðeigandi hreinsiefni með veirudrepandi virkni (t.d. sótthreinsiefni sem losar klór, svo sem hýpóklórít sem inniheldur 0,1% af klóri (1.000 ppm)) eftir notkun og síðan gufusæfa ef kostur er.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1715/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. febrúar 2023
Dagsetning fyrstu endurnýjunar markaðsleyfis: 7. desember 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Genezen MA, Inc.
113 Hartwell Avenue
Lexington, MA 02421
Bandaríkin

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fyrir markaðssetningu Hemgenix í hverju aðildarlandi þarf markaðsleyfishafi að ná samkomulagi um innihald og framsetningu fræðsluefnis við viðkomandi lyfjayfirvöld.
Markaðsleyfishafi skal tryggja að í hverju aðildarlandi þar sem Hemgenix er markaðssett allt heilbrigðisstarfsfólk og sjúklingar/umönnunaraðilar sem búast má við að ávísi Hemgenix, noti lyfið

eða hafi umsjón með gjöf þess, hafi aðgang að eða fái afhent eftirtalið fræðsluefni. Fræðsluefnið verður þýtt á tungumál hvers lands til að tryggja réttan skilning lækna og sjúklinga á þeim mótvægisaðgerðum sem lagðar eru til:

- Fræðsluefni fyrir lækna
- Upplýsingaefni fyrir sjúklinga.

Fræðsluefni fyrir lækna inniheldur:

- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk;
- Samantekt á eiginleikum lyfs;
- Leiðbeiningar fyrir sjúklinga/umönnunaraðila;
- Sjúklingakort.

Upplýsingaefni fyrir sjúklinga inniheldur:

- Leiðbeiningar fyrir sjúklinga/umönnunaraðila;
- Sjúklingakort;
- Fylgiseðilinn.

Lykilatriði í leiðbeiningum fyrir heilbrigðisstarfsfólk:

- Að upplýsa sjúklinginn um mikilvæga og þekkta áhættu varðandi eituráhrif á lifur og hugsanlega mikilvæga áhættu varðandi erfðaefnisflutning milli einstaklinga (lárétt dreifing) og kímlínudreifing, myndun mótefna gegn storkuþætti IX, illkynja sjúkdóma sem tengjast innskeytingu ferjuerfðamengis og segarek, auk upplýsinga um hvernig megi lágmarka þessa áhættu.
- Áður en ákvörðun um meðferð er tekin á heilbrigðisstarfsmaðurinn að ræða við sjúklinginn um áhættu, ávinning og óvissu við meðferð með Hemgenix þegar Hemgenix er kynnt sem meðferðarúrræði, þ.m.t.:
    - Að notkun Hemgenix muni í sumum tilvikum kalla á gjöf barkstera til að bregðast við lifrarskemmdum sem lyfið getur valdið. Þetta krefst þess að viðhaft sé fullnægjandi eftirlit með lifrarstarfsemi sjúklinga og að ekki séu samhliða meðferðinni notuð lyf eða efni sem hafa eituráhrif á lifur, til að lágmarka hættu á eituráhrifum á lifur og hugsanlega minnkuðum lækningalegum áhrifum af Hemgenix.
    - Að mikil þéttni hlutleysandi mótefna gegn AAV5-genaferjunni, sem fyrir eru í blóðinu, geti dregið úr verkun meðferðar með Hemgenix; mæla á hvort hlutleysandi mótefni gegn AAV5 eru fyrir í blóði sjúklinga áður en meðferð með Hemgenix er hafin.
    - Að hugsanlegt sé að sjúklingur svari ekki meðferð með Hemgenix. Sjúklingar sem ekki svara meðferð eru eftir sem áður útsettir fyrir langtímaáhættu.
    - Að ekki sé hægt að segja fyrir um langtímaáhrif af meðferðinni.
    - Að engar áætlanir séu um að sjúklingum verði gefið lyfið aftur þó þeir svari ekki meðferðinni eða séu hættir að svara meðferðinni.
    - Að mæla eigi mótefni gegn storkuþætti IX í blóði sjúklinga til að fylgjast með því hvort og hvenær þau koma fram.
    - Að minna sjúklinga á mikilvægi þess að taka þátt í sjúklingaskrá með eftirliti með langtímaáhrifum af meðferðinni.
    - Heilbrigðisstarfsmaður á að afhenda sjúklingi leiðbeiningar fyrir sjúklinga og sjúklingakort

Lykilatriði í leiðbeiningum fyrir sjúklinga/umönnunaraðila:

- Mikilvægi þess að skilja til fulls ávinning og áhættu við meðferð með Hemgenix, hvað er vitað og hvað er ekki vitað um langtímaáhrif, bæði varðandi öryggi og verkun.
- Áður en ákvörðun um að hefja meðferð er tekin mun læknirinn því ræða um eftirtalið við sjúklinginn:
    - Að notkun Hemgenix muni í sumum tilvikum kalla á meðferð með barksterum til að bregðast við lifrarskemmdum sem lyfið getur valdið og að læknirinn muni tryggja að sjúklingar séu tiltækir til reglulegrar blóðsýnatöku til að fylgjast með svörun við

meðferðinni með Hemgenix og meta ástand lifrarinnar. Sjúklingar þurfa að upplýsa lækninn um notkun barkstera eða annarra ónæmisbælandi lyfja. Ef sjúklingur getur ekki tekið barkstera gæti læknirinn ráðlagt önnur lyf til að bregðast við lifrarkvillum.

- Að mikið magn mótefna gegn genaferjunni, sem fyrir kunna að vera í blóðinu, geti dregið úr verkun meðferðar með Hemgenix; mæla á hvort hlutleysandi mótefni gegn AAV5 eru fyrir í blóði sjúklinga áður en meðferð með Hemgenix er hafin.
- Að ekki hafi allir sjúklingar gagn af meðferð með Hemgenix. Sjúklingar sem ekki svara meðferð eru eftir sem áður útsettir fyrir langtímaáhættu.
- Upplýsingar um hvernig sé hægt að greina mikilvæga hugsanlega áhættu varðandi smit milli einstaklinga og erfðaefnisflutning með kynfrumum, myndun mótefna gegn storkuþætti IX, illkynja sjúkdóma sem tengjast innskeytingu ferjuerfðamengis og segarek, og lágmarka hana með reglulegu eftirliti samkvæmt ráðleggingum læknisins, þ.m.t.:
  - Sjúklingur á að leita læknisaðstoðar tafarlaust ef fram koma einkenni sem geta bent til segareks.
  - Karlkyns sjúklingar sem geta getið barn eða kvenkyns makar þeirra verða að nota sæðishindrandi getnaðarvarnir (barrier contraception) í eitt ár eftir gjöf Hemgenix.
  - Að Hemgenix byggist á veirugenaferju og geti tengst aukinni hættu á illkynja æxlum. Nauðsynlegt er að fylgjast með lifrarstarfsemi í a.m.k. 5 ár eftir meðferð með Hemgenix hjá sjúklingum sem fyrir eru með áhættuþætti fyrir lifrarfrumukrabbamein.
  - Sjúklingar mega ekki gefa blóð, sæði, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu.
- Að sjúklingar fái sjúklingakort sem þeir eiga að sýna læknum eða hjúkrunarfræðingum í hvert skipti sem þeir leita til læknis.
- Mikilvægi þess að taka þátt í sjúklingaskrá með langtímaeftirliti í 15 ár.

Lykilatriði á sjúklingakortinu:

- Markmiðið með kortinu er að upplýsa heilbrigðisstarfsfólk um að sjúklingurinn hafi fengið meðferð með Hemgenix við dreyrasýki B.
- Sjúklingurinn á að sýna lækni eða hjúkrunarfræðingi kortið í hvert skipti sem hann leitar til læknis.
- Sjúklingur á að leita læknisaðstoðar tafarlaust ef fram koma einkenni sem geta bent til segareks.
- Sjúklingur á að láta taka blóðsýni og framkvæma rannsóknir reglulega samkvæmt fyrirmælum læknisins.
- Kortið á að vara heilbrigðisstarfsfólk við því að sjúklingurinn gæti gengist undir meðferð með barksterum til að lágmarka hættu á eituráhrifum af Hemgenix á lifur.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að skilgreina frekar langtíma verkun og öryggi við notkun etranacogene dezaparvovec handa fullorðnum sjúklingum með svæsna eða miðlungssvæsna dreyrasýki B (meðfæddan skort á storkuþætti IX) sem ekki hafa sögu um mótefni gegn storkuþætti IX, skal markaðsleyfishafi leggja fram lokagreiningarskýrslu um rannsókn sem byggist á sjúklingaskrá, samkvæmt samþykktri rannsóknaráætlun.	31. desember 2044

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14a(4) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk

Til að staðfesta verkun og öryggi við notkun etranacogene dezaparvovec handa fullorðnum sjúklingum með svæsna eða miðlungssvæsna dreyrasýki B (meðfæddan skort á storkuþætti IX) sem ekki hafa sögu um mótefni gegn storkuþætti IX, skal markaðsleyfishafi leggja fram lokaniðurstöður (5 ára gögn) úr lykilrannsókninni CT-AMT-061-02 með 54 þátttakendum.	31. október 2025
Til að staðfesta verkun og öryggi við notkun etranacogene dezaparvovec handa fullorðnum sjúklingum með svæsna eða miðlungssvæsna dreyrasýki B (meðfæddan skort á storkuþætti IX) sem ekki hafa sögu um mótefni gegn storkuþætti IX, óháð þéttni hlutleysandi mótefna gegn AAV5 við upphaf meðferðarinnar, skal markaðsleyfishafi leggja fram áfangagreiningarskýrslu um 1 árs eftirfylgni eftir að fyrstu 50 þátttakendurnir eru teknir inn í CSL222_4001 rannsóknina.	31. desember 2026

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Hemgenix 1 x 10^{13} ferjuerfðamengi/ml, innrennslisþykkni, lausn
etranacogene dezaparvovec

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af etranacogene dezaparvovec inniheldur 1 x 10^{13} ferjuerfðamengi.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: súkrósi, pólýsorbat-20, kalíumklóríð, kalíumdíhýdrógenfosfat, natríumklóríð, natríumhýdrógenfosfat, saltsýra (til að stilla pH), vatn fyrir stungulyf. Frekari upplýsingar eru í fylgiseðlinum.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

10 ml hettuglas x (fjöldi hettuglasa sem þarf fyrir skammt sjúklingsins)
Sérstakur pakki fyrir hvern sjúkling, sem inniheldur nægan fjölda hettuglasa fyrir sjúklinginn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu einnota
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir þynningu

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1715/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hemgenix 1 x 10^{13} ferjuerfðamengi/ml, sæft þykkni
etranacogene dezaparvovec
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

10 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Hemgenix 1 x 10^{13} ferjuerfðamengi/ml, innrennslisþykkni, lausn
etranacogene dezaparvovec

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Læknirinn mun afhenda þér sjúklingakort. Lestu það vandlega og fylgdu leiðbeiningunum á því.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:
1. Upplýsingar um Hemgenix og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Hemgenix
3. Hvernig nota á Hemgenix
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Hemgenix
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Hemgenix og við hverju það er notað

Hvað er Hemgenix og við hverju er það notað

Hemgenix er lyf til genameðferðar sem inniheldur virka efnið etranacogene dezaparvovec. Lyf til genameðferðar verka með því að ferja gen inn í líkamann til að leiðrétta erfðagalla.

Hemgenix er notað til meðferðar við svæsinni eða meðalsvæsinni dreyrasýki B (meðfæddur skortur á storkuþætti IX) hjá fullorðnum sem ekki eru með og hafa ekki verið með mótefni gegn storkuþætti IX.

Einstaklingar með dreyrasýki B eru fæddir með breytt form af geni sem er nauðsynlegt til myndunar storkuþáttar IX, sem er prótein sem nauðsynlegt er fyrir storknun blóðs og stöðvun blæðinga. Einstaklingar með dreyrasýki B eru með of lítið af storkuþætti IX og hættir til innvortis eða útvortis blæðinga.

Hvernig verkar Hemgenix

Virka efnið í Hemgenix byggir á veiru sem ekki veldur sjúkdómi hjá mönnum. Veirunni hefur verið breytt þannig að hún getur ekki dreift sér um líkamann, en getur ferjað genið fyrir storkuþátt IX inn í lifrarfrumur. Þetta gerir lifrinni kleift að mynda storkuþátt IX og auka magn af virkum storkuþætti IX í blóðinu. Það auðveldar eðlilega blóðstorknun og kemur í veg fyrir blæðingar eða dregur úr þeim.

2. Áður en byrjað er að nota Hemgenix

Ekki má gefa þér Hemgenix
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir etranacogene dezaparvovec eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- Ef þú ert með virka sýkingu sem er annað hvort bráð (skammvinn) sýking eða langvinn sýking og ekki hefur náðst stjórn á með lyfjum.
- Ef lifrin starfar ekki eðlilega vegna langt genginnar bandvefsmyndunar í lifur (örvefsmyndun og þykknun) eða skorpulifrar (örvefsmyndun vegna langtímalifrarskemmda).

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig eða ef þú ert ekki viss, skaltu ræða við lækninn áður en þér er gefið Hemgenix.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Fyrir meðferð með Hemgenix

Læknirinn mun framkvæma ýmis próf **áður** en þú færð meðferð með Hemgenix.

Mótefnamælingar í blóði
Læknirinn mun taka blóðsýni til að athuga hvort þú ert með tiltekin mótefni (prótein) í blóðinu áður en þú færð meðferð með Hemgenix, þ.m.t.:
- Blóðsýni til að athuga hvort þú ert með mótefni gegn manna storkuþætti IX í blóðinu (hemlar á virkni storkuþáttar IX).
  Ef þú reynist vera með slík mótefni verður aftur tekið blóðsýni u.þ.b. 2 vikum síðar. Ef niðurstöður beggja prófanna eru jákvæðar verður þér ekki gefið Hemgenix.
- Einnig gætu verið tekin blóðsýni til að mæla magn mótefna í blóðinu gegn veirunni sem er notuð til að búa til Hemgenix.

Lifrarstarfsemi
Til þess að ganga úr skugga um hvort þetta lyf hentar þér mun læknirinn kanna lifrarstarfsemi þína áður en meðferð með Hemgenix er hafin og framkvæma:
- Blóðprufur til að mæla magn lifrarensíma í blóðinu
- Ómskoðun á lifur
- Teygjanleikapróf (elastography) til að kanna örvefsmyndun eða þykknun í lifrinni.

Meðan á innrennsli Hemgenix stendur og fyrst á eftir

Læknirinn mun fylgjast með þér **meðan** á innrennsli Hemgenix stendur og **fyrst á eftir**.

Innrennslistengd viðbrögð
Innrennslistengd viðbrögð geta komið fram meðan á innrennsli Hemgenix stendur eða skömmu eftir að því lýkur. Læknirinn mun fylgjast með þér meðan á innrennsli Hemgenix stendur og í a.m.k. 3 klukkustundir eftir að þér er gefið Hemgenix.
- Einkenni slíkra aukaverkana eru talin upp í kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“. Látið lækninn eða hjúkrunarfræðing vita **tafarlaust** ef vart verður við þau eða einhver önnur einkenni meðan á innrennslinu stendur eða skömmu eftir að því lýkur.
- Hugsanlegt er að hægt verði á innrennslinu eða hlé gert á því, eftir því hvort einkenni koma fram. Ef hlé er gert á innrennslinu má hefja það á ný með minni hraða þegar innrennslistengdu viðbrögðin hafa gengið til baka. Læknirinn gæti einnig íhugað hvort gefa eigi þér barkstera (t.d. prednisólon eða prednisón) til að meðhöndla innrennslistengd viðbrögð.

Eftir meðferð með Hemgenix

Eftir að meðferð með Hemgenix lýkur mun læknirinn halda áfram að fylgjast með heilsufari þínu. Það er **mikilvægt** að þú **ræðir skipulagningu blóðsýnatökunnar** við lækninn, svo hægt sé að framkvæma hana eins og nauðsynlegt er.

Lifrarensím
Hemgenix mun valda viðbragði í ónæmiskerfinu sem gæti leitt til aukins magns af tilteknum lifrarensímum, sem nefnast transamínasar, í blóðinu (transamínasakvilli). Læknirinn mun fylgjast reglulega með magni lifrarensíma til að tryggja að lyfið hafi tilætluð áhrif:

- A.m.k. fyrstu 3 mánuðina eftir að þér er gefið Hemgenix munu verða tekin blóðsýni einu sinni í viku til að fylgjast með magni lifrarensíma.
  - Ef aukning verður á magni lifrarensíma gæti þurft að taka blóðsýni tíðar til að fylgjast með magni lifrarensíma, þar til það verður aftur eðlilegt. Þú gætir einnig þurft að taka önnur lyf (barkstera) til að bregðast við þessari aukaverkun.
  - Ef þörf krefur gæti læknirinn einnig framkvæmt önnur próf til að útiloka aðrar ástæður fyrir aukningu á magni lifrarensíma, í samráði við lækni með reynslu af lifrarsjúkdómum.
- Læknirinn mun endurtaka mælingar á magni lifrarensíma á 3 mánaða fresti frá mánuði 4 og allt að einu ári eftir að þér er gefið Hemgenix, til að halda áfram að fylgjast með lifrarstarfseminni. Á öðru árinu eftir að þér er gefið Hemgenix mun læknirinn mæla magn lifrarensíma á hálfs árs fresti. Eftir annað árið mun læknirinn mæla magn lifrarensíma árlega í a.m.k. 5 ár eftir að þér er gefið Hemgenix.

Þéttni storkuþáttar IX
Læknirinn mun mæla magn storkuþáttar IX reglulega til að kanna hvort meðferðin með Hemgenix hefur borið árangur.
- A.m.k. fyrstu 3 mánuðina eftir að þér er gefið Hemgenix munu verða tekin blóðsýni einu sinni í viku til að fylgjast með magni storkuþáttar IX.
- Læknirinn mun endurtaka þessar mælingar á 3 mánaða fresti frá mánuði 4 og allt að einu ári eftir að þér er gefið Hemgenix, til að halda áfram að fylgjast með magni storkuþáttar IX. Á öðru árinu eftir að þér er gefið Hemgenix mun læknirinn mæla magn storkuþáttar IX á hálfs árs fresti. Eftir annað árið mun læknirinn mæla magn storkuþáttar IX árlega í a.m.k. 5 ár eftir að þér er gefið Hemgenix.
  - Ef aukning verður á magni lifrarensíma eða ef þú þarft að taka önnur lyf (t.d. barkstera), þarf að taka blóðsýni tíðar til að fylgjast með magni storkuþáttar IX, þar til magn lifrarensíma verður aftur eðlilegt eða þú hættir að taka önnur lyf.

Önnur meðferð við dreyrasýki

Ræðið við lækninn eftir gjöf Hemgenix um hvort og þá hvenær eigi að hætta annarri meðferð þinni við dreyrasýki og áætlun um hvað gera skuli vegna skurðaðgerða, áverka, blæðinga eða inngripa sem gætu aukið líkur á blæðingu. Mjög mikilvægt er að halda áfram eftirliti og komum til læknisins til að ákvarða hvort þú þarft annars konar meðferð við dreyrasýki.

Óeðlileg storknun blóðs (segarek)

Eftir meðferð með Hemgenix gæti magn storkuþáttar IX í blóði þínu aukist. Hjá sumum sjúklingum gæti það hækkað tímabundið upp fyrir eðlileg gildi.
- Óvenjulega há gildi storkuþáttar IX geta valdið óeðlilegri blóðstorknun sem eykur hættu á blóðtappa, svo sem í lungum (lungnasegarek) eða æðum í fótlegg (segamyndun í bláæð eða slagæð). Þessi fræðilega hætta er lítil vegna meðfædds skorts þíns á virkni storkuferilsins, borið saman við heilbrigða einstaklinga.
- Þú gætir átt á hættu óeðlilega blóðstorknun ef þú ert fyrir með hjarta- eða æðakvilla (t.d. sögu um hjartasjúkdóm (hjarta- og æðasjúkdóm), þykkar og stífar slagæðar (slagæðaherðingu), háan blóðþrýsting eða ef þú ert með sykursýki eða ert eldri en 50 ára).
- Læknirinn mun fylgjast reglulega með blóði þínu með tilliti til hugsanlegra frávika í magni storkuþáttar IX, einkum ef þú heldur áfram að fá venjulega fyrirbyggjandi meðferð gegn skorti á storkuþætti IX (uppbótarmeðferð með storkuþætti IX) eftir að þér er gefið Hemgenix (sjá einnig kafla 3 „Hvernig gefa á Hemgenix“).
- Hafið tafarlaust samband við lækninn ef vart verður við merki um óeðlilega blóðstorknun, svo sem skyndilegan brjóstverk, mæði, skyndilegt máttleysi í vöðvum, tap á skynjun og/eða jafnvægi, skerta árvekni, talerfiðleika eða þrota (bólgu) í öðrum eða báðum fótleggjum.

Forðist blóðgjöf og líffæragjöf

Hugsanlegt er að virka efnið í Hemgenix verði tímabundið skilið út í blóði, sæði, brjóstamjólk eða líkamsúrgangi (sjá einnig kafla 2 „Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi“).

Til að tryggja að einstaklingar sem ekki eru með dreyrasýki B fái ekki DNA úr Hemgenix í sig vegna þess að það sé skilið út í líkamanum og/eða í sæði munt þú hvorki geta gefið blóð eða sæði né líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu eftir að þú hefur fengið meðferð með Hemgenix.

Ónæmisbældir sjúklingar og sjúklingar með HIV eða aðra sýkingu

Ef þú ert með vandamál í ónæmiskerfinu (ónæmisbælingu), ert í meðferð eða munt gangast undir meðferð sem bælir ónæmiskerfið eða ert með HIV-sýkingu eða aðra nýja eða nýlega sýkingu mun læknirinn ákveða hvort þú getur fengið Hemgenix.

Hlutleysandi mótefni gegn storkuþætti IX (hemlar á virkni storkuþáttar IX)

Hlutleysandi mótefni gegn storkuþætti IX geta komið í veg fyrir að Hemgenix hafi tilætluð áhrif. Læknirinn gæti mælt hvort slík mótefni eru í blóði þínu ef stjórn næst ekki á blæðingum þínum eða þær byrja aftur eftir að þér hefur verið gefið Hemgenix (sjá einnig kafla 3 „Hvernig gefa á Hemgenix“).

Síðari genameðferð

Eftir að þú færð Hemgenix mun ónæmiskerfi þitt mynda mótefni gegn hjúp AAV-genaferjunnar. Ekki er enn vitað hvort eða við hvaða skilyrði hægt er að endurtaka meðferð með Hemgenix. Ekki er heldur vitað hvort eða við hvaða skilyrði hægt er að beita annarri genameðferð síðar.

Hætta á illkynja sjúkdómum sem gæti hugsanlega tengst Hemgenix

- Erfðaefni úr Hemgenix verður komið inn í lifrarfrumur og því gæti verið skeytt inn í DNA í lifrarfrumum eða öðrum frumum líkamans. Af þeirri ástæðu gæti Hemgenix aukið hættu á krabbameini, svo sem krabbameini í lifur (lifrarfrumukrabbameini). Þó engar vísbendingar um þetta hafi enn sést í klínískum rannsóknum, er þetta hugsanlegt vegna eðlis meðferðarinnar. Þú skalt því ræða þetta við lækninn.
- Ef þú ert með áhættuþætti fyrir lifrarfrumukrabbameini (t.d. bandvefsmyndun í lifur (örmyndun í lifur og þykknun hennar), eða lifrarbólgu B, lifrarbólgu C, fitulifur af öðrum orsökum en áfengisneyslu eða neytir áfengis í óhófi), mun læknirinn fylgjast reglulega (t.d. árlega) með lifrarástandi þínu í a.m.k. 5 ár eftir að þér er gefið Hemgenix og framkvæma eftirtalin próf:
  - Árlega ómskoðun á lifur og
  - Árleg blóðsýni til að athuga hvort magn svokallaðs alfa-fetópróteins hefur aukist.
- Eftir að þú færð meðferð með Hemgenix er gert ráð fyrir að þú verðir skráð(ur) í 15 ára eftirfylgnirannsókn til að skilja betur langtímaöryggi meðferðarinnar, hve vel hún heldur áfram að verka og hvers kyns aukaverkanir sem kunna að tengjast meðferðinni. Ef þú færð krabbamein mun læknirinn taka sýni úr æxlinu (vefjasýni) til að kanna hvort erfðaefni úr Hemgenix hefur verið skeytt inn í DNA í æxlisfrumunum.

Börn og unglingar

Notkun Hemgenix hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára hefur ekki verið rannsökuð.

Önnur lyf og Hemgenix
Látið lækninn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ef þú notar lyf sem vitað er að valda lifrarskemmdum (lyf sem hafa eituráhrif á lifur) gæti læknirinn ákveðið að þú þurfir að hætta notkun þessara lyfja til að geta fengið Hemgenix.

Þungun, brjóstagjöf og frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um notkun Hemgenix hjá konum með dreyrasýki B.

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum áður en Hemgenix er notað.

- Ekki er ráðlagt að konur sem geta orðið þungaðar fái meðferð með Hemgenix. Ekki er enn vitað hvort öruggt er að nota Hemgenix handa þeim, þar sem áhrif lyfsins á meðgöngu og ófædd börn eru ekki þekkt.
- Ekki á að nota Hemgenix á meðgöngu. Ekki er vitað hvort lyfið getur skaðað ófætt barn ef það er notað á meðgöngu.
- Ekki á að nota Hemgenix meðan á brjóstagjöf stendur. Ekki er vitað hvort lyfið berst í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura.

Notkun getnaðarvarna og tímabil sem þarf að forðast þungun maka

Eftir að karlkyns sjúklingur fær meðferð með Hemgenix þurfa hann og kvenkyns maki hans að forðast þungun í 12 mánuði. Nota verður örugga getnaðarvörn (t.d. sæðishindrandi vörn, svo sem smokk eða hettu). Þetta er til að koma í veg fyrir þann fræðilega möguleika að gen fyrir storkuþætti IX sem á uppruna í meðferð föðurins með Hemgenix erfist til barnsins með óþekktum afleiðingum. Af sömu ástæðu mega karlkyns sjúklingar ekki gefa sæði. Ræddu við lækninn um hvaða getnaðarvarnir henta þér.

Akstur og notkun véla

Hemgenix hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Vart hefur orðið við tímabundið sundl, þreytu og höfuðverk skömmu eftir innrennsli með Hemgenix. Ef þú finnur fyrir slíku skalt þú gæta varúðar þar til þú ert viss um að Hemgenix dragi ekki úr hæfni þinni til aksturs eða notkunar véla. Talaðu um þetta við lækninn.

Hemgenix inniheldur natríum og kalíum

- Lyfið inniheldur 35,2 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 1,8% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. Ráðleggingum fyrir fullorðna.
- Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (39 mg) af kalíum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst kalíumlaust.

3. Hvernig gefa á Hemgenix

Þér verður gefið Hemgenix á sjúkrahúsi undir stjórn læknis með reynslu og þjálfun í meðferð við dreyrasýki B, sem þú ert með.

Þér verður gefið Hemgenix **eingöngu einu sinni** með hægu innrennsli í bláæð. Yfirleitt tekur 1 til 2 klukkustundir að ljúka innrennslinu.

Læknirinn mun reikna út hve stóran skammt þú átt að fá, samkvæmt líkamsþyngd þinni.

Meðferð með utanaðkomandi storkuþætti IX hætt

- Nokkrar vikur geta liðið áður en vart verður við betri stjórn á blæðingum eftir að þú færð innrennsli með Hemgenix og þú gætir þurft að halda áfram uppbótarmeðferð með utanaðkomandi storkuþætti IX fyrstu vikurnar eftir að þú færð innrennsli með Hemgenix.
- Læknirinn mun fylgjast reglulega með virkni storkuþáttar IX í blóði þínu, þ.e. vikulega í a.m.k. fyrstu 3 mánuðina og reglulega eftir það, og ákveða hvort og þá hvenær þú þarft að fá meðferð með utanaðkomandi storkuþætti IX, draga úr henni eða hætta henni (sjá kafla 2).

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Eftirtaldar aukaverkanir hafa komið fram í klínískum rannsóknum á Hemgenix.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum)
- Höfuðverkur
- Hækkuð gildi lifrarensíma í blóði (hækkað gildi alanín amínótransferasa)
- Hækkuð gildi lifrarensíma í blóði (hækkað gildi aspartat amínótransferasa)
- Flensulík veikindi (veikindi sem líkjast inflúensu)
- Hækkað gildi C-virks próteins, sem er bólguvísir
- Innrennslistengd viðbrögð (ofnæmisviðbrögð, viðbragð á stungustað, sundl, augnkláði, roðnun húðar (hitaþot), verkur í efri hluta kviðarhols, útbrot með kláða (ofsakláði), óþægindi fyrir brjósti og hiti)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum)
- Sundl
- Ógleði
- Þreyta
- Almenn vanlíðan (lasleiki)
- Hækkað gildi gallrauða í blóði, sem er gult niðurbrotsefni frá rauðum blóðkornum
- Hækkað gildi kreatínkínasa í blóði, sem er ensím (prótein) sem aðallega er að finna í hjarta, heila og beinagrindarvöðvum

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Hemgenix

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar læknum.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á hettuglasinu og öskjunni á eftir EXP.

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.
Geymið hettuglösin í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Þynnið fyrir notkun.
Eftir þynningu með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn má geyma Hemgenix við 15 °C – 25 °C í innrennslispokanum, varið ljósi, í allt að 24 klukkustundir eftir að skammturinn er blandaður.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við agnir, grugg eða litabreytingar.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Hemgenix inniheldur

- Virka innihaldsefnið er etranacogene dezaparvovec. Hver ml af etranacogene dezaparvovec inniheldur 1 x 10^{13} ferjuerfðamengi/ml.

- Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru súkrósi, pólýsorbat-20, kalíumklóríð, kalíumdíhýdrógenfosfat, natríumklóríð, natríumhýdrógenfosfat, saltsýra (til að stilla pH), vatn fyrir stungulyf (sjá einnig kafla 2 „Hemgenix inniheldur natríum og kalíum.“).

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.

Lýsing á útliti Hemgenix og pakkningastærðir

Hemgenix er innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Hemgenix er tær, litlaus lausn.

Hemgenix er í hettuglasi sem inniheldur 10 ml af etranacogene dezaparvovec.

Heildarfjöldi hettuglasa í hverjum pakka svarar til þeirra skammta sem þarf fyrir hvern sjúkling, samkvæmt líkamsþyngd hans, og kemur fram utan á pakkanum.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi
CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

България
МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

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

Danmark
CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Deutschland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84810

Eesti
CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα
CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

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

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

Magyarország
CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Malta
AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland
CSL Behring BV
Tel: +31 85 111 96 00

Norge
CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich
CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 1040

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

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

France
CSL Behring SA
Tél: +33 1 53 58 54 00

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

Ireland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Ísland
CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

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

Κύπρος
CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija
CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva
CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

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

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.
Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.
Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru fáanlegar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: http://www.ema.europa.eu.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru aðeins ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Mikilvægt: Lesið Samantekt á eiginleikum lyfs áður en lyfið er notað.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Lyfið inniheldur erfðabreyttar lífverur.

Nota á hlífðarbúnað, þ.m.t. hanska, öryggisgleraugu, hlífðarfatnað og grímu meðan etranacogene dezaparvovec er undirbúið og gefið.

Undirbúningur etranacogene dezaparvovec fyrir lyfjagjöf

1. Viðhafa skal smitgát meðan etranacogene dezaparvovec er undirbúið og gefið.
2. Eingöngu á að nota hvert hettuglas með etranacogene dezaparvovec einu sinni (einnota hettuglös).
3. Sannreyna á nauðsynlegan skammt af etranacogene dezaparvovec samkvæmt líkamsþyngd sjúklingsins. Heildarfjöldi hettuglasa í hverjum pakka svarar til þeirra skammta sem þarf fyrir hvern sjúkling, samkvæmt líkamsþyngd hans.
4. Þynna verður etranacogene dezaparvovec með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, áður en lyfið er gefið.
   - Dragið upp útreiknað rúmmál þess skammts sem þarf af Hemgenix (í ml) úr 500 ml innrennslispoka/pokum með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn. Rúmmálið sem dregið er upp er breytilegt eftir líkamsþyngd sjúklingsins.
     - Fyrir sjúklinga sem vega <120 kg á að draga upp rúmmál af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausninni sem jafngildir heildarrúmmáli skammtsins af Hemgenix (í ml) úr einum 500 ml innrennslispoka.
     - Fyrir sjúklinga sem vega ≥120 kg á að draga upp rúmmál af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausninni sem jafngildir heildarrúmmáli skammtsins af Hemgenix (í ml) úr tveimur 500 ml innrennslispokum, með því að draga upp helming rúmmálsins úr hvorum 500 ml innrennslispoka.
   - Síðan á að bæta þeim skammti sem þarf af Hemgenix í innrennslispokann/pokana, þannig að rúmmál í hvorum innrennslispoka verði á ný 500 ml.
5. Bætið skammtinum af Hemgenix beint í 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausnina. Ekki á að sprauta skammtinum af Hemgenix í loftið í innrennslispokanum þegar lyfið er þynnt.
6. Snúið innrennslispokanum/pokunum varlega a.m.k. 3 sinnum til að blanda lausnina og tryggja jafna dreifingu íblandaða lyfsins.
7. Til að forðast að lyfið freyði:
- Ekki má hrista hettuglös eða tilbúna innrennslispoka með etranacogene dezaparvovec.
- Ekki á að nota síunálar við undirbúning etranacogene dezaparvovec.
8. Til að draga úr hættu á að lyf fari til spillis og/eða úði myndist eiga innrennslispokar að vera tengdir innrennslisslöngum sem þegar hafa verið fylltar af sæfðu 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn.
9. Tengja á innrennslisslönguna, sem hefur verið fyllt af sæfðu 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn við aðalbláæðalegginn, sem einnig hefur verið fylltur af sæfðu 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, fyrir notkun.
10. Eingöngu á að nota 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyf, lausn, þar sem stöðugleiki etranacogene dezaparvovec í öðrum þynningarlausnum hefur ekki verið ákvarðaður.
11. Ekki á að gefa innrennsli þynntrar etranacogene dezaparvovec lausnar í sömu innrennslisslöngu og önnur lyf.
12. Ekki á að gefa lyfið í miðlæga innrennslisslöngu eða lyfjabrunn.

Lyfjagjöf

13. Skoða á þynnta etranacogene dezaparvovec lausn áður en hún er gefin. Þynnt etranacogene dezaparvovec lausn á að vera tær og litlaus. Ef vart verður við agnir, grugg eða litabreytingar í innrennslispokanum á ekki að nota etranacogene dezaparvovec.
14. Nota á lyfið eins fljótt og kostur er eftir þynningu. Ekki má geyma blandað lyf lengur en tilgreint er í kafla 6.3 í Samantekt á eiginleikum lyfs.
15. Nota á 0,2 µm innbyggða slöngusíu úr pólýetersúlfóni (PES).
16. Gefa á þynnta etranacogene dezaparvovec lausn í útlæga bláæð, um sérstaka innrennslisslöngu sem tengd er útlægum bláæðalegg.
17. Fylgja á vandlega fyrirmælum um innrennslishraða etranacogene dezaparvovec í kafla 4.2 í Samantekt á eiginleikum lyfs. Ljúka á lyfjagjöfinni innan 24 klukkustunda frá því að lyfið er blandað (sjá kafla 4.2 í Samantekt á eiginleikum lyfs).

18. Eftir að allt innihald innrennslispokans hefur verið gefið á að skola innrennslisslönguna með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn, með sama innrennslishraða, til að tryggja að allt magnið af etranacogene dezaparvovec hafi verið gefið.

Ráðstafanir sem þarf að gera ef útsetning verður fyrir slysni

Ef útsetning verður fyrir slysni á að fylgja gildandi leiðbeiningum varðandi lyfjaúrgang.

- Ef lyfið berst í augu fyrir slysni á að skola augun tafarlaust með vatni í a.m.k. 15 mínútur. Ekki á að nota alkóhóllausn.
- Ef útsetning verður með nálarstungu fyrir slysni á að örva blæðingu úr sárinu og þvo stungustaðinn vel með sápu og vatni.
- Ef lyfið berst á húð fyrir slysni á að hreinsa húðsvæðið vandlega með sápu og vatni í a.m.k. 15 mínútur. Ekki á að nota alkóhóllausn.
- Ef lyfinu er andað inn fyrir slysni á sá sem það gerir að færa sig í umhverfi með fersku lofti.
- Ef lyfið berst í munn fyrir slysni á að skola munninn vel með miklu vatni.
- Í öllum tilvikum á að leita læknisaðstoðar.

Hreinsa á vinnusvæði og búnað sem gæti hafa komist í snertingu við etranacogene dezaparvovec með viðeigandi hreinsiefni með veirudrepandi virkni (t.d. sótthreinsiefni sem losar klór, svo sem hýpóklórít sem inniheldur 0,1% af klóri (1.000 ppm)) eftir notkun.

Varúðarráðstafanir við förgun lyfsins

Ónotuðu lyfi og öllu efni sem hefur verið í snertingu við Hemgenix (föstum og fljótandi úrgangi) verður að farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um förgun lyfjaúrgangs. Hætta á heilsuspillandi áhrifum á menn eftir útsetningu fyrir Hemgenix fyrir slysni og skaðlegum áhrifum á umhverfið er þó talin hverfandi.
Ráðleggja á umönnunaraðilum varðandi rétta meðhöndlun úrgangs frá menguðum heilbrigðisvörum meðan á notkun Hemgenix stendur.

Hreinsa á vinnusvæði og búnað sem gæti hafa komist í snertingu við etranacogene dezaparvovec með viðeigandi hreinsiefni með veirudrepandi virkni (t.d. sótthreinsiefni sem losar klór, svo sem hýpóklórít sem inniheldur 0,1% af klóri (1.000 ppm)) eftir notkun og síðan gufusæfa ef kostur er.