

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hemgenix 1×10^{13} genoma kopijas/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1. Vispārīgs apraksts

Etranakogēna dezaparvoveks (Etranacogene dezaparvovec) ir gēnu terapijas zāles, kas ekspresē cilvēka koagulācijas IX faktoru. Tas ir neregulējams, rekombinants, adeno- asociēts vīrusa 5. serotipa (AAV5) vektors, kas satur kodona optimizētu cDNS cilvēka koagulācijas IX faktora varianta R338L (FIX-Padua) gēnu, ko kontrolē aknām specifisks promotors (LP1). Etranakogēna dezaparvoveks tiek ražots insektu šūnās, izmantojot rekombinantu DNS tehnoloģiju.

2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Katrs ml etranakogēna dezaparvoveka satur 1×10^{13} genoma kopijas (gk).

Katrs flakons satur 10 ml izgūstamo tilpumu ar koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai, kas kopā satur 1×10^{14} genoma kopiju.

Katrā iepakojumā esošais kopējais flakonu skaits atbilst individuāla pacienta vajadzīgajai devai atkarībā no pacienta ķermeņa masas (skatīt 4.2. un 6.5. apakšpunktu).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 35,2 mg nātrija katrā flakonā (3,52 mg/ml).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts)

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hemgenix ir indicēts smagas un vidēji smagas B hemofilijas (iedzimts IX faktora deficīts) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem bez IX faktora inhibitoriem anamnēzē.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze hemofilijas un/vai asiņošanas traucējumu ārstēšanā. Šīs zāles jāievada vidē, kurā ir nekavējoties pieejams personāls un aprīkojums, lai ārstētu ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Hemgenix drīkst ievadīt tikai pacientiem, kuriem pierādīts IX faktora inhibitoru trūkums. Ja cilvēka IX faktora inhibitoru analīžu rezultāts ir pozitīvs, aptuveni 2 nedēļu laikā jāveic atkārtotas analīzes. Ja gan sākotnējo analīžu, gan atkārtoto analīžu rezultāti ir pozitīvi, pacients nedrīkst saņemt Hemgenix.

Turklāt, pirms Hemgenix ievadīšanas jānovērtē aknu veselības sākotnējais stāvoklis un jānovērtē iepriekš pastāvošu, neitralizējošu anti-AAV5 antivielu titrs; skatīt 4.4. apakšpunktu.

Devas

Ieteicamā Hemgenix deva ir viena deva ar 2×10^{13} gk/kg ķermeņa masas, kas atbilst 2 ml/kg ķermeņa masas, ievadīta intravenozas infūzijas veidā pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām (skatīt 4.2. apakšpunktu tālāk un 6.6. apakšpunktu).

Hemgenix var ievadīt tikai vienu reizi.

Profilakses pārtraukšana ar eksogēno cilvēka IX faktoru

Ārstēšanas ar etranakogēna dezaparoveku iedarbība var parādīties vairāku nedēļu laikā pēc devas ievadīšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tāpēc pirmajās nedēļās pēc etranakogēna dezaparoveka infūzijas var būt nepieciešams hemostatisks atbalsts ar eksogēno cilvēka IX faktoru, lai nodrošinātu pietiekamu IX faktora līmeni pirmajās dienās pēc ārstēšanas. Ieteicams novērot IX faktora aktivitāti (piem., reizi nedēļā 3 mēnešus) pēc devas, lai novērotu pacienta atbildes reakciju uz etranakogēna dezaparoveku.

Izmantojot *in vitro* aktivētā parciālā tromboplastīna laika (aPTL) pamatoto vienpakāpes recēšanas testu IX faktora aktivitātes noteikšanai pacientu asins paraugos, aPTL reaģenta veids un testam izmantotais atsaucis standarts var ietekmēt IX plazmas faktora aktivitātes rezultātus. Sevišķi svarīgi to izvērtēt, mainot laboratoriju un/vai testā izmantotos reaģentus (skatīt 4.4 apakšpunktu). Tāpēc ieteicams izmantot to pašu testu un reaģentus, lai laika gaitā novērotu IX faktora aktivitāti.

Gadījumā, ja nav sasniegts paaugstināts IX faktora aktivitātes līmenis plazmā, tas samazinās vai asiņošana netiek kontrolēta vai atgriežas, ieteicams veikt IX faktora inhibitoru analīzi pēc devas, kā arī IX faktora aktivitātes analīzes.

Īpašas populācijas

Gados vecāku pacientu populācija

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav ieteicama. Pieejami ierobežoti dati par pacientiem no 65 gadu vecuma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar jebkāda līmeņa nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama.

Etranakogēna dezaparoveka drošums un efektivitāte pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un nieru slimību beigu stadijā nav pētīta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Etranakogēna dezaparoveka drošums un efektivitāte pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta. Etranakogēna dezaparoveks ir kontrindicēts pacientiem ar akūtām vai nekontrolētām hroniskām aknu infekcijām vai pacientiem ar zināmu progresējošu aknu fibrozi vai cirozi (skatīt 4.3. apakšpunktu). Šīs zāles nav ieteicams lietot pacientiem ar citiem nozīmīgiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar HIV

HIV pozitīviem pacientiem devas pielāgošana nav ieteicama. Pieejami ierobežoti dati par pacientiem ar kontrolētu HIV infekciju.

Pediatriskā populācija

Etranakogēna dezaparoveka drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pētīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Hemgenix ievada vienas devas intravenozas infūzijas veidā pēc nepieciešamās devas atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu infūzijai. Etranakogēna dezaparoveku nedrīkst ievadīt intravenozas ātras vai bolus injekcijas veidā.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Infūzijas ātrums

Atšķaidītās zāles ir jāievada ar konstantu infūzijas ātrumu – 500 ml/stundā (8 ml/min).

- Ja ievadīšanas laikā rodas reakcija uz infūziju, infūzijas ātrums jāsamazina vai infūzija jāpārtrauc, lai nodrošinātu pacientam panesamību. Ja infūzija tiek apturēta, to var atsākt ar lēnāku ātrumu, kad infūzijas reakcija ir novērsta (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Ja infūzijas ātrums ir jāsamazina vai infūzija ir jāpārtrauc un jāatsāk, etranakogēna dezaparoveka šķīdums ir jāievada atšķaidīta etranakogēna dezaparoveka glabāšanas laikā, t.i., 24 stundu laikā pēc devas sagatavošanas (skatīt 6.3. apakšpunktu).

Detalizētus norādījumus par sagatavošanu, rīkošanos, pasākumiem, kas jāveic nejaušas iedarbības gadījumā, un Hemgenix iznīcināšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Aktīvas infekcijas – akūta vai nekontrolēta hroniska infekcija.
- Pacienti ar zināmu progresējošu aknu fibrozi vai cirozi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ārstēšanas ar Hemgenix uzsākšana

Pacienti ar iepriekš pastāvošām antivielām pret AAV5 vektora kapsīdu

Pirms ārstēšanas ar Hemgenix pacienti jānovērtē attiecībā uz iepriekš pastāvošo, neitralizējošo anti-AAV5 antivielu titru.

Iepriekš pastāvošas, neitralizējošas anti-AAV5 antivielas virs titra 1:898 neitralizējošo anti-AAV5 antivielu testā ar paplašinātu mērījumu diapazonu (ekvivalents titram 1:678 iepriekšējo klīnisko pētījumu testā), var traucēt transgēnu ekspresiju vēlamajā terapeitiskajā līmenī un tādējādi samazināt Hemgenix terapijas efektivitāti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Dati par pacientiem ar neitralizējošām anti-AAV5 antivielām virs 1:898 (ekvivalents titram 1:678 iepriekšējo klīnisko pētījumu testā) ir ierobežoti. Klīniskajos pētījumos ar etranakogēna dezaparoveku 1 pacientam ar iepriekš pastāvošu, neitralizējošu anti-AAV5 antivielu titru 1:3212 (noteikts ar klīnisko pētījumu testu, ekvivalents titram 1:4417 neitralizējošo anti-AAV5 antivielu testā ar paplašinātu mērījumu diapazonu) IX faktora ekspresija netika novērota un bija nepieciešams atsākt eksogēnā IX faktora profilaksi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos ar etranakogēna dezaparvoveku pacientu apakšgrupā ar nosakāmām, iepriekš pastāvošām, neitralizējošām anti-AAV5 antivielām līdz titram 1:678 (noteikts ar klīnisko pētījumu testu, ekvivalents titram 1:898 neitralizējošo anti-AAV5 antivielu testā ar paplašinātu mērījumu diapazonu) vidējais IX faktora aktivitātes līmenis bija tādā pašā diapazonā, bet skaitliski zemāks, salīdzinot ar pacientu apakšgrupu bez nosakāmām, iepriekš pastāvošām, neitralizējošām anti-AAV5 antivielām. Tomēr abās pacientu grupās ar vai bez nosakāmām, iepriekš pastāvošām, neitralizējošām anti-AAV5 antivielām tika novērota uzlabota hemostatiskā aizsardzība, salīdzinot ar IX faktora profilakses standarta aprūpi, pēc etranakogēna dezaparvoveka ievadīšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Aknu darbība sākotnējā līmenī

Pirms ārstēšanas ar Hemgenix jānovērtē pacienta aknu transamināžu līmenis un jāveic aknu ultrasonogrāfija un elastogrāfija. Tas ietver:

- enzīmu analīzes (alanīnaminotransferāze (ALAT), aspartāminotransferāze (ASAT), sārmainā fosfatāze (SF) un kopējais bilirubīns). Ne vēlāk kā 3 mēnešu laikā pirms ārstēšanas jāiegūst ALAT analīžu rezultāti, un ALAT analīzes jāatkārto vismaz vienu reizi pirms Hemgenix ievadīšanas, lai noteiktu pacienta ALAT sākotnējo līmeni;
- aknu ultrasonogrāfija un elastogrāfija, iegūtas ne vēlāk kā 6 mēnešu laikā pirms Hemgenix ievadīšanas.

Radioloģisku aknu patoloģiju un/vai ilgstošas aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās gadījumā ieteicams konsultēties ar hepatologu, lai novērtētu piemērotību Hemgenix ievadīšanai (skatīt informāciju par aknu darbību un IX faktora uzraudzību tālāk).

Ar infūziju saistītas reakcijas – Hemgenix infūzijas laikā vai īsi pēc tās

Ir iespējamās infūzijas reakcijas, tai skaitā paaugstinātas jutības reakcijas un anafilakse (skatīt 4.8. apakšpunktu). Infūzijas laikā un vismaz 3 stundas pēc infūzijas beigām pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas infūzijas reakcijas.

Lai nodrošinātu pacientam panesamību, ir rūpīgi jāievēro 4.2. apakšpunktā norādītais ieteicamais infūzijas ātrums.

Ja ir aizdomas par reakciju uz infūziju, infūzija ir jāpalēnina vai jāaptur (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pamatojoties uz klīnisko vērtējumu, var apsvērt ārstēšanu ar, piem., kortikosteroīdu vai antihistamīnu, lai kontrolētu infūzijas reakciju.

Novērošana pēc ārstēšanas ar Hemgenix

Hepatotoksicitāte

Uz aknām vērsta AAV vektora intravenoza ievadīšana var potenciāli izraisīt aknu transamināzes līmeņa paaugstināšanos (transaminītu). Tiek uzskatīts, ka transaminīts rodas imūnsistēmas izraisītu pārveidoto hepatocītu bojājumu dēļ, un tas var samazināt gēnu terapijas terapeitisko efektivitāti.

Klīniskajos pētījumos ar etranakogēna dezaparvoveku tika novērota pārejoša, asimptomātiska un galvenokārt viegla aknu transamināzes līmeņa paaugstināšanās, visbiežāk pirmajos 3 mēnešos pēc etranakogēna dezaparvoveka ievadīšanas. Šī transamināzes līmeņa paaugstināšanās pēc vairākām nedēļām spontāni vai ar kortikosteroīdu terapiju atrisinājās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lai mazinātu iespējamās hepatotoksicitātes risku, pirms ārstēšanas ir jāizvērtē pacienta aknu transamināzes un jāveic aknu ultraskaņa un elastogrāfija (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pēc Hemgenix ievadīšanas transamināzes rūpīgi jānovēro, piem., reizi nedēļā vismaz 3 mēnešus. Jāapsver pakāpenisks kortikosteroīdu kurss, ja ALAT palielinās virs normas augšējās robežas vai divkārtšojas no pacienta sākotnējā līmeņa, kā arī cilvēka IX faktora aktivitātes izmeklējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu “Aknu darbības un IX faktora novērošana”). Ieteicama regulāra transamināžu turpmākā novērošana visiem pacientiem, kuriem radies paaugstināts aknu enzīmu līmenis, līdz aknu enzīmu līmenis atkal sasniedz sākotnējos rādītājus.

Etranakogēna dezaparvoveka drošums pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, ieskaitot cirozi, smagu aknu fibrozi (piem., kas liecina par vai ir pielīdzināma METAVIR [Vīrushepatīta

histoloģisko datu meta analīzes] 3. stadijas slimībai, vai aknu elastogrāfijas (FibroScan) rezultāts ≥ 9 kPa) vai nekontrolētu B un C hepatītu, nav pētīts (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

IX faktora testi

IX faktora aktivitātes analīžu rezultāti ir zemāki, ja mērīti ar hromogēno substrāta testu (HST) salīdzinājumā ar vienpakāpes recēšanas testu (VRT).

Klīniskajos pētījumos IX faktora aktivitāte, kas mērīta ar HST, pēc devas uzrādīja zemākas vērtības ar vidējo HST pret VRT IX faktora aktivitātes attiecību diapazonā no 0,408 līdz 0,547 (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Aknu darbības un IX faktora novērošana

Pirmajos 3 mēnešos pēc Hemgenix ievadīšanas aknu un IX faktora novērošanas mērķis ir noteikt ALAT līmeņa paaugstināšanos, ko var papildināt samazināta IX faktora aktivitāte, un tas var norādīt uz nepieciešamību uzsākt ārstēšanu ar kortikosteroīdiem (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Pēc pirmajiem 3 ievadīšanas mēnešiem aknu un IX faktora novērošana ir paredzēta, lai veiktu attiecīgi aknu veselības un asiņošanas riska regulāru novērtēšanu.

Pirms Hemgenix ievadīšanas ir jāiegūst aknu veselības sākotnējais novērtējums (ieskaitot aknu funkciju testu 3 mēnešu laikā un nesen veiktu fibrozes novērtējumu, izmantojot attēlveidošanas modalitātes, piemēram, ultraskaņas elastogrāfiju, vai laboratorijas novērtējumus, 6 mēnešu laikā). Apsvērt vismaz divu ALAT mērījumu iegūšanu pirms ievadīšanas vai izmantot vidējo iepriekšējo ALAT mērījumu vērtību (piemēram, 4 mēnešu laikā), lai noteiktu pacienta sākotnējo ALAT. Aknu darbību ieteicams novērtēt, izmantojot starpdisciplīnu pieeju, kurā iesaistīts patologs, lai vislabāk pielāgotu novērošanu pacienta individuālajam veselības stāvoklim.

Ieteicams (ja iespējams) izmantot to pašu laboratoriju aknu analīzēm sākotnēji un novērošanai laika gaitā, jo īpaši ārstēšanas ar kortikosteroīdiem lēmumu pieņemšanas laikā, lai samazinātu starplaboratoriju mainīguma ietekmi.

Pēc ievadīšanas ir jānovēro pacienta ALAT un IX faktora aktivitātes līmenis saskaņā ar 1. tabulu. Lai atvieglotu ALAT rezultātu interpretāciju, papildus ALAT novērošanai jānovēro ASAT un kreatīnfosfokināze (KFK), lai palīdzētu izslēgt citus ALAT līmeņa paaugstinājuma cēloņus (tostarp potenciāli hepatotoksiskas zāles vai līdzekļus, alkohola lietošanu vai intensīvu fizisko slodzi). Pamatojoties uz pacienta ALAT līmeņa paaugstināšanos, var tikt indicēta ārstēšana ar kortikosteroīdiem (skatīt “Kortikosteroīdu režīms”). Ir ieteicama iknedēļas novērošana un, ja klīniski indicēts, kortikosteroīdu devas samazināšanas laikā.

Ārstējošajiem ārstiem jāpārlicinās par pacientu pieejamību, lai regulāri novērotu aknu laboratoriskos rādītājus un IX faktora aktivitāti pēc ievadīšanas.

1. tabula. Aknu darbības un IX faktora aktivitātes novērošana

	Mērījumi	Laika posms	Novērošanas biežums^a
Pirms ievadīšanas	Aknu funkciju testi	3 mēnešu laikā pirms infūzijas	Sākotnējais mērījums
	Nesen veikts fibrozes novērtējums	6 mēnešu laikā pirms infūzijas	
Pēc ievadīšanas	ALAT ^b un IX faktora aktivitāte	Pirmie 3 mēneši	Katru nedēļu

		No 4. līdz 12. mēnesim (1. gads)	Ik pēc 3 mēnešiem
		2. gads	- Pacientiem ar IX faktora aktivitātes līmeni > 5 SV/dl ik pēc 6 mēnešiem (skatīt IX faktora testi) - Pacientiem ar IX faktora aktivitātes līmeni ≤ 5 SV/dl jāapsver biežāka novērošana, kā arī jāapsver IX faktora līmeņa stabilitāte un asiņošanas pazīmes.
		Pēc 2. gada	- Pacientiem ar IX faktora aktivitātes līmeni > 5 SV/dl ik pēc 12 mēnešiem (skatīt IX faktora testi) - Pacientiem ar IX faktora aktivitātes līmeni ≤ 5 SV/dl jāapsver biežāka novērošana, kā arī jāapsver IX faktora līmeņa stabilitāte un asiņošanas pazīmes.

^a Ir ieteicama iknedēļas novērošana vai, ja klīniski indicēts, kortikosteroīdu devas samazināšanas laikā. Atkarībā no konkrētās situācijas var tikt indicēta arī novērošanas biežuma pielāgošana.

^b Papildus ALAT novērošanai jānovēro ASAT un KFK, lai izslēgtu citus ALAT līmeņa paaugstinājuma cēloņus (tostarp potenciāli hepatotoksiskas zāles vai līdzekļus, alkohola lietošanu vai intensīvu fizisko slodzi).

Ja pacients atsāk profilaktiski lietot IX faktora koncentrātus/hemostatiskos līdzekļus hemostatiskajai kontrolei, jāapsver novērošana un ārstēšana saskaņā ar šo līdzekļu norādījumiem. Ikgadējā veselības stāvokļa pārbaudē jāiekļauj aknu funkciju testi.

Kortikosteroīdu režīms

Pēc etranakogēna dezaparvoveka ievadīšanas parādīsies imūnreakcija uz AAV5 kapsīdas proteīnu. Dažos gadījumos tas var izraisīt aknu transamināzes līmeņa paaugstināšanos (transaminītu) (skatīt iepriekš un 4.8. apakšpunktu). Ja paaugstinātais ALAT līmenis pārsniedz normas augšējo robežu vai divkārtšojas no pacienta sākotnējā līmeņa pirmo 3 mēnešu laikā pēc devas, jāapsver ārstēšana ar kortikosteroīdiem, lai mazinātu imūnreakciju, piem., sākt ar perorāli lietojamu 60 mg/dienā prednizolonu vai prednizonu (skatīt 2. tabulu).

Turklāt ieteicams novērtēt ALAT līmeņa paaugstināšanās iespējamus alternatīvos cēloņus, tostarp potenciāli hepatotoksisku zāļu vai līdzekļu lietošanu, alkohola lietošanu vai intensīvu fizisko slodzi. Jāapsver atkārtota ALAT līmeņa pārbaude 24 līdz 48 stundu laikā un, ja klīniski indicēts, papildu analīžu veikšana, lai izslēgtu citas etioloģijas.

2. tabula. Ieteicamā ārstēšana ar prednizolonu, reaģējot uz ALAT līmeņa paaugstināšanos.

Laika skala	Prednizolona perorāli lietojamā deva (mg/dienā) *
1. nedēļa	60
2. nedēļa	40
3. nedēļa	30
4. nedēļa	30
Uzturošā deva līdz ALAT līmenis atgriežas sākotnējā līmenī	20
Devas pakāpeniska samazināšanas pēc sākotnējā līmeņa sasniegšanas	Dienas deva jāsamazina par 5 mg/nedēļā

*Var lietot arī prednizolonam līdzvērtīgas zāles. Kombinētu imūnsupresantu režīmu vai citas imūnsupresīvas terapijas lietošanu var apsvērt arī prednizolona ārstēšanas neveiksmes vai kontrindikāciju gadījumā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ieteicams arī noteikt starpdisciplīnu konsultācijas, kurās iesaistīts hepatologs, lai pēc iespējas labāk pielāgotu kortikosteroīdiem alternatīvo līdzekli un pacienta individuālā stāvokļa novērošanu.

Trombembolisku notikumu risks

Pacientiem ar B hemofiliju, salīdzinot ar vispārējo populāciju, ir samazināts trombembolisko notikumu (piem., plaušu trombembolijas vai dziļo vēnu trombozes) risks iedzimta recēšanas kaskādes deficīta dēļ. B hemofilijas simptomu mazināšana, atjaunojot IX faktora aktivitāti, var pakļaut pacientus potenciālam trombembolijas riskam, kā novērots vispārējā populācijā, kas nav hemofila.

Pacientiem ar B hemofiliju, kuriem ir iepriekš pastāvoši trombembolijas notikumu riska faktori, piemēram, sirds un asinsvadu vai kardiometaboliska slimība, arterioskleroze, hipertensija, diabēts anamnēzē, lielāks vecums, potenciālais trombogēniskais risks var būt augstāks.

Klīniskajos pētījumos ar etranakogēna dezaparoveku netika ziņots par ar ārstēšanu saistītiem trombemboliskiem notikumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Turklāt netika novēroti suprafizioloģiski IX faktora aktivitātes līmeņi.

Kontracepcijas līdzekļi saistībā ar transgēnu DNS izdalīšanos spermā

Vīriešu dzimuma pacienti jāinformē par kontracepcijas līdzekļu nepieciešamību viņiem vai viņu partnerēm reproduktīvā vecumā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Asins, orgānu, audu un šūnu ziedošana

Ar Hemgenix ārstētie pacienti nedrīkst ziedot asinis, orgānus, audus un šūnas transplantācijai. Šī informācija ir sniegta pacienta kartītē, kas pacientam ir jāizsniedz pēc ārstēšanas.

Imūnkompromitēti pacienti

Klīniskajos pētījumos ar etranakogēna dezaparoveku netika iekļauti imūnkompromitēti pacienti, tostarp pacienti, kuriem tika veikta imūnsupresīva ārstēšana 30 dienu laikā pirms etranakogēna dezaparoveka infūzijas. Šo zāļu drošums un efektivitāte šiem pacientiem nav pierādīta. Lietošana imūnkompromitētiem pacientiem ir balstīta uz veselības aprūpes speciālista vērtējumu, ņemot vērā pacienta vispārējo veselību un potenciālu kortikosteroīdu lietošanai pēc ārstēšanas ar etranakogēna dezaparoveku.

HIV pozitīvi pacienti

Ir pieejami ierobežoti klīniskie dati par pacientiem ar kontrolētu HIV infekciju, kuri ārstēti ar etranakogēna dezaparoveku (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Drošums un efektivitāte pacientiem ar HIV infekciju, kas netiek kontrolēta ar pretvīrusu terapiju, kā liecina CD4+ skaits $\leq 200/\mu\text{l}$, netika noteikta klīniskajos pētījumos ar etranakogēna dezaparoveku (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti ar aktīvām vai nekontrolētām hroniskām infekcijām

Nav klīniskas pieredzes par etranakogēna dezaparoveka ievadīšanu pacientiem ar akūtām infekcijām (piemēram, akūtām elpceļu infekcijām vai akūtu hepatītu) vai nekontrolētām hroniskām infekcijām (piemēram, aktīvu hronisku B hepatītu). Ir iespējams, ka šādas akūtas, vai nekontrolētas infekcijas var ietekmēt reakciju uz Hemgenix un samazināt tā efektivitāti, un/vai izraisīt nevēlamas blakusparādības. Pacientiem ar šādām infekcijām ārstēšana ar Hemgenix ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja ir akūtu vai nekontrolētu hronisku aktīvu infekciju pazīmes vai simptomi, ārstēšana ar Hemgenix jāatliek, līdz infekcija ir izzudusi vai tiek kontrolēta.

Pacienti ar IX faktora inhibitoriem, IX faktora inhibitoru attīstības novērošana

Nav klīniskas pieredzes par etranakogēna dezaparoveku ievadīšanu pacientiem, kuriem ir vai ir bijuši IX faktora inhibitori. Nav zināms, vai un kādā mērā šādi iepriekš pastāvoši IX faktora inhibitori var ietekmēt Hemgenix drošumu vai efektivitāti. Pacientiem ar IX faktora inhibitoriem slimības vēsturē ārstēšana ar Hemgenix nav indicēta (skatīt 4.1. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos ar etranakogēna dezaparoveku pacientiem sākotnēji nebija nosakāmu IX faktora inhibitoru un pēc ārstēšanas etranakogēna dezaparoveku inhibitoru veidošanās netika novērota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pēc Hemgenix ievadīšanas pacienti ir jānovēro, izmantojot atbilstošus klīniskos novērojumus un laboratorijas analīzes, lai konstatētu IX faktora inhibitoru attīstību.

IX faktora koncentrātu vai hemostatisko līdzekļu lietošana pēc ārstēšanas ar etranakogēna dezaparoveku

Pēc etranakogēna dezaparoveku ievadīšanas:

- IX faktora koncentrātus/hemostatiskos līdzekļus var izmantot invazīvu procedūru, operāciju, traumu vai asiņošanas gadījumā saskaņā ar aktuālajām ārstēšanas vadlīnijām hemofilijas ārstēšanai un pamatojoties uz pacienta pašreizējo IX faktora aktivitātes līmeni;
- ja pacienta IX faktora aktivitātes līmenis pastāvīgi ir zemāks nekā 5 SV/dl un pacientam ir atkārtotas spontānas asiņošanas epizodes, ārstiem jāapsver IX faktora koncentrātu lietošana, lai samazinātu šādas epizodes, saskaņā ar aktuālajām ārstēšanas vadlīnijām hemofilijas ārstēšanai. Mērķa locītavas jāārstē saskaņā ar atbilstošajām ārstēšanas vadlīnijām.

Atkārtota ārstēšana un ietekme uz citām AAV- mediētām terapijām

Pagaidām nav zināms, vai un kādos apstākļos Hemgenix terapiju var atkārtot un, cik lielā mērā izveidojušās endogēnās, krusteniski reaģējošās antivielas varētu mijiedarboties ar AAV vektoru kapsidām, ko izmanto citās gēnu terapijās, potenciāli ietekmējot to ārstēšanas efektivitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu iepriekš).

Ļaundabīga audzēja risks vektora integrācijas rezultātā

Klīniskajos pētījumos tika veikta integrācijas vietas analīze aknu paraugiem no viena pacienta, kas ārstēts ar Hemgenix. Paraugi tika paņemti vienu gadu pēc devas ievadīšanas. Visos paraugos tika novērota vektora integrācija cilvēka genoma DNS.

Atsevišķu integrācijas notikumu klīniskā nozīme līdz šim nav zināma, taču ir atzīts, ka individuāla integrācija cilvēka genomā var potenciāli veicināt ļaundabīgu audzēju risku.

Klīniskajos pētījumos netika identificēti ļaundabīgi audzēji saistībā ar ārstēšanu ar etranakogēna dezaparoveku (skatīt 5.1. un 5.3. apakšpunktu). Gadījumā, ja rodas ļaundabīgs audzējs, ārstējošajam veselības aprūpes speciālistam jāsažinās ar reģistrācijas apliecības īpašnieku, lai saņemtu norādījumus par pacienta paraugu ņemšanu potenciālai vektora integrācijas izmeklēšanai un integrācijas vietas analīzei.

Ir ieteicams, lai pacientiem ar iepriekš pastāvošiem hepatocelulāras karcinomas riska faktoriem (piemēram, aknu fibrozi, C vai B hepatīta slimību, ar alkoholu nesaistītu, taukainu aknu slimību) vismaz 5 gadus pēc Hemgenix ievadīšanas tiktu veiktas regulāras aknu ultraskaņas pārbaudes un tiktu regulāri novērota alfa fetoproteīna (AFP) līmeņa paaugstināšanās (piem., reizi gadā) (skatīt arī 4.3. apakšpunktu).

Ilgtermiņa turpmākā novērošana

Sagaidāms, ka pacienti tiks iekļauti turpmākās novērošanas pētījumā, lai veiktu hemofilijas pacientu novērošanu 15 gadu garumā un lai pierādītu Hemgenix gēnu terapijas ilgtermiņa drošumu un efektivitāti.

Nātrija un kālija saturs

Šīs zāles satur 35,2 mg nātrija katrā flakonā, kas atbilst 1,8 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajam.

Šīs zāles satur kāliju mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “kāliju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pirms etranakogēna dezaparoveka ievadīšanas ir jāpārskata pacienta esošās zāles, lai noteiktu, vai tās ir jāmaina, lai novērstu šajā apakšpunktā aprakstīto paredzamo mijiedarbību.

Pēc etranakogēna dezaparoveka ievadīšanas jāuzrauga pacientu vienlaicīgi lietotās zāles, īpaši pirmajā gadā, un jāizvērtē nepieciešamība mainīt vienlaicīgi lietotās zāles, ņemot vērā pacienta aknu veselības stāvokli un risku. Uzsākot jaunu zāļu lietošanu, ieteicams rūpīgi novērot ALAT un IX faktora aktivitātes līmeni (piem., ik pēc nedēļas līdz 2 nedēļām pirmajā mēnesī), lai novērtētu iespējamo ietekmi abos līmeņos.

In vivo mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Hepatotoksiskas zāles vai vielas

Pieredze ar šo zāļu lietošanu pacientiem, kuri saņem hepatotoksiskas zāles vai kuri lieto hepatotoksiskas vielas, ir ierobežota. Etranakogēna dezaparoveka drošums un efektivitāte šādos apstākļos nav pierādīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pirms etranakogēna dezaparoveka ievadīšanas pacientiem, kuri saņem iespējami hepatotoksiskas zāles vai lieto citus hepatotoksiskus līdzekļus (ieskaitot alkoholu, iespējami hepatotoksiskas augu izcelsmes zāles un uztura bagātinātājus), un, pieņemot lēmumus par šādu līdzekļu pieņemamību pēc ārstēšanas ar etranakogēna dezaparoveku, ārstiem ir jāņem vērā, ka tie var samazināt etranakogēna dezaparoveka efektivitāti un palielināt nopietnāku aknu reakciju risku, īpaši pirmajā gadā pēc etranakogēna dezaparoveka ievadīšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar līdzekļiem, kas var samazināt vai palielināt kortikosteroīdu koncentrāciju plazmā

Līdzekļi, kas var samazināt vai palielināt kortikosteroīdu koncentrāciju plazmā (piem., līdzekļi, kas inducē vai inhibē citohromu P450 3A4), var samazināt kortikosteroīdu režīma efektivitāti vai palielināt to blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vakcinācijas

Pirms etranakogēna dezaparoveka infūzijas jānodrošina, lai pacientam būtu veiktas aktuālās vakcinācijas. Pacienta vakcinācijas grafiks būtu jāpielāgo, lai pielāgotos vienlaicīgi izmantotajai imūnmodulējošajai terapijai (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dzīvās vakcīnas nedrīkst ievadīt pacientiem imūnmodulējošās terapijas laikā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Nav veikti īpaši dzīvnieku fertilitātes/embrija-augļa pētījumi, lai pamatotu, vai lietošana sievietēm reproduktīvā vecumā un grūtniecības laikā varētu būt kaitīga jaundzimušajam bērnam (teorētisks risks, ka vīrusa vektors integrējas augļa šūnās ar vertikālas transmisijas starpniecību).

Nav pieejami dati, lai ieteiktu noteiktu kontracepcijas līdzekļu lietošanas ilgumu sievietēm reproduktīvā vecumā. Tādēļ Hemgenix nav ieteicams lietot sievietēm reproduktīvā vecumā.

Kontracepcija pēc ievadīšanas vīriešiem

Klīniskajos pētījumos pēc etranakogēna dezaparoveka ievadīšanas spermā īslaicīgi bija konstatējama transgēna DNS (skatīt 5.2. apakšpunktu).

12 mēnešus pēc etranakogēna dezaparoveka ievadīšanas pacientiem reproduktīvā vecumā un viņu partnerēm reproduktīvā vecumā ir jānovērš vai jāatliek grūtniecības iestāšanās, izmantojot barjeras kontracepciju.

Ar Hemgenix ārstētie vīrieši nedrīkst ziedot spermu, lai samazinātu potenciālo tēva dzimumšūnu pārnesšanas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par šo zāļu lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Reproductīvie pētījumi dzīvniekiem ar Hemgenix nav veikti. Nav zināms, vai šīs zāles var izraisīt kaitējumu auglīm, ja tās tiek ievadītas grūtniecei, vai ietekmēt reproduktīvo funkciju. Hemgenix nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai etranakogēna dezaparoveks izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Hemgenix nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Ietekme uz tēviņu fertilitāti ir novērtēta dzīvnieku pētījumos pelēm. Nevēlama ietekme uz fertilitāti netika novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Etranakogēna dezaparoveka infūzija var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tā kā iespējamās nevēlamās blakusparādības, piemēram, pārejošs reibonis, nogurums un galvassāpes, kas novērotas neilgi pēc etranakogēna dezaparoveka ievadīšanas, pacientiem jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, līdz viņi ir pārliecināti, ka šīs zāles viņus nelabvēlīgi neietekmē (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības (NBP) klīniskajos pētījumos ar etranakogēna dezaparoveku bija galvassāpes (ļoti bieži; 31,6 % pacientu), ALAT līmeņa palielināšanās (ļoti bieži; 22,8 % pacientu), ASAT līmeņa palielināšanās (ļoti bieži; 17,5 % pacientu un gripai līdzīga slimība (ļoti bieži; 14 % pacientu).

Nvēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

3. tabulā ir sniegts pārskats par NBP, kas novērotas klīniskajos pētījumos ar etranakogēna dezaparoveku 57 pacientiem. NBP ir klasificētas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un sastopamības biežumam. NBP ir uzskaitītas, pamatojoties uz šādu sastopamības biežuma kategoriju klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma kategorijā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to sastopamības biežuma samazinājuma secībā.

3. tabula. Nevēlamās zāļu blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos ar etranakogēna dezaparoveku

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	NBP (ieteicamais termins)	Biežums pacientam
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži
	Reibonis	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Gripai līdzīga slimība	Ļoti bieži
	Spēku izsīkums, savārgums	Bieži
Izmeklējumi	Palielināts alanīnaminotransferāzes līmenis, palielināts aspartāminotransferāzes līmenis, palielināts C reaktīvā proteīna līmenis	Ļoti bieži
	Palielināts kreatīnīnāzes līmenis asinīs, palielināts bilirubīna līmenis asinīs	Bieži
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Ar infūziju saistīta reakcija (paaugstināta jutība, reakcija infūzijas vietā, reibonis, acu nieze, pietvīkums, sāpes vēdera augšdaļā, nātrene, diskomforts krūtīs, drudzis)	Ļoti bieži*

*Biežums izriet no apkopotām ar infūziju saistītām reakcijām ar līdzīgu medicīnisko koncepciju. Atsevišķas infūzijas reakcijas parādījās 1 līdz 2 pētāmajām personām ar biežu sastopamību (biežums no 1,8 līdz 3,5 %).

Aknu laboratoriskās novirzes

4. tabulā ir aprakstītas aknu laboratoriskās novirzes pēc Hemgenix ievadīšanas. Sīkāk raksturota ALAT līmeņa palielināšanās, jo to var pavadīt samazināta IX faktora aktivitāte un tas var norādīt uz nepieciešamību uzsākt kortikosteroīdu terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4. tabula. Aknu laboratoriskās novirzes pacientiem, kuriem klīniskos pētījumos tika ievadīts etranakogēna dezaparvoveks 2×10^{13} g/kg ķermeņa masas

Laboratorijas parametru palielinājums ^a	Pacientu skaits (%) N = 57
ALAT līmeņa palielinājums > ANR^b	23 (40,4 %)
> ANR – 3,0 x ANR ^c	17 (29,8 %)
> 3,0 – 5,0 x ANR ^d	1 (1,8 %)
> 5,0 – 20,0 x ANR ^e	1 (1,8 %)
ASAT līmeņa palielinājums > ANR^b	24 (42,1 %)
> ANR – 3,0 x ANR ^c	19 (33,3 %)
> 3,0 – 5,0 x ANR ^d	4 (7,0 %)
Bilirubīna līmeņa palielinājums > ANR^b	14 (24,6 %)
> ANR – 1,5 x ANR ^c	12 (21,1 %)

Saīsinājumi: ANR = augšējā normas robeža; CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) = nevēlamo blakusparādību vispārīgie terminoloģijas kritēriji

^aParādītas augstākās CTCAE vērtību pakāpes pēc devas

^b Ne visi pacienti ar laboratorisko rādītāju novirzēm > ANR sasniedza CTCAE 1. pakāpi paaugstināta sākotnējā līmeņa dēļ

^cCTCAE 1. pakāpe

^dCTCAE 2. pakāpe

^eCTCAE 3. pakāpe

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītas reakcijas

Klīniskajos pētījumos ar etranakogēna dezaparvoveku 7/57 (12,3 %) pētāmajām personām tika novērotas ar infūziju saistītas vieglas līdz vidēji smagas reakcijas. 3 pacientiem infūzija uz laiku tika pārtraukta un pēc ārstēšanas ar antihistamīniem un/vai kortikosteroīdiem tika atsākta ar lēnāku infūzijas ātrumu. 1 pacientam infūzija tika pārtraukta un netika atsākta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Imūnsistēmas izraisīts transaminīts

Klīniskajos pētījumos ar terapiju saistītās paaugstināta ALAT līmeņa nevēlamās blakusparādības radās 13/57 (22,8 %) pacientiem. ALAT līmeņa paaugstināšanās parādījās no 22. līdz 787. dienai pēc devas. Deviņi no 13 pacientiem ar ALAT līmeņa paaugstināšanos saņēma kortikosteroīda kursu, kas tika pakāpeniski samazināts. Vidējais ārstēšanas ar kortikosteroīdiem ilgums šiem pacientiem bija 81,4 dienas. Deviņiem no 13 pacientiem ar ALAT līmeņa paaugstināšanos arī tika novērota ASAT līmeņa paaugstināšanās. Visi ar terapiju saistītie paaugstināta ALAT līmeņa nevēlamie notikumi bija mazāk būtiski un izzuda 3 līdz 127 dienu laikā.

Imunogenitāte

Klīniskajos pētījumos ar etranakogēna dezaparoveku IX faktora inhibitoru attīstība netika novērota.

Visiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar etranakogēna dezaparoveku, tika novērota paredzama ilgstoša humorāla imūnreakcija pret infūzijas veidā ievadīto AAV5 kapsīdu. Anti-AAV5 antivielu līmenis palielinājās virs augšējās noteikšanas robežas, kas izmantota klīnisko pētījumu testā, līdz 3. nedēļai pēc devas un saglabājās virs augšējās noteikšanas robežas, mērot 24. mēnesī pēc devas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par zāļu iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav klīnisko pētījumu datu par etranakogēna dezaparoveka pārdozēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: asins koagulācijas faktori, ATĶ kods: B02BD16

Darbības mehānisms

Etranakogēna dezaparoveks ir gēnu terapijas zāles, kas izstrādātas, lai hepatocītos ievadītu cilvēka IX faktoru kodējošās DNS sekvences kopiju un novērstu B hemofilijas slimības pamatcēloni. Etranakogēna dezaparoveks sastāv no cilvēka IX faktora funkcionāli uzlabotas Padua varianta kodonu optimizētas kodējošās DNS sekvences (hFIXco-Padua), kuru kontrolē aknām specifisks LP1 promotors, kas iekapsulēts neregulējamā, rekombinantā, adeno- asociētā 5. serotipa vīrusa vektorā (AAV5) (skatīt 2.1. apakšpunktu).

Pēc vienreizējas intravenozas infūzijas etranakogēna dezaparoveks galvenokārt iedarbojas uz aknu šūnām, kur vektora DNS ir gandrīz tikai episomālā formā (skatīt 5.3. apakšpunktu tālāk). Pēc transdukcijas etranakogēna dezaparoveks vada ilgtermiņa IX faktora-Padua proteīna aknām specifisko ekspresiju. Rezultātā etranakogēna dezaparoveks daļēji vai pilnībā mazina cirkulējošā IX faktora prokoagulanta aktivitātes deficītu pacientiem ar B hemofiliju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Etranakogēna dezaparoveka drošums un efektivitāte tika novērtēta 2 prospektīvos, atklātos, vienas devas, vienas grupas pētījumos – 2.b fāzes pētījumā, kas veikts ASV, un 3. fāzes daudzvalstu pētījumā, kas veikts ASV, AK un ES. Abos pētījumos piedalījās pieauguši pacienti, kuri bija vīrieši (ķermeņa masas diapazons: 58 līdz 169 kg) ar vidēji smagu vai smagu B hemofiliju (≤ 2 % no IX faktora aktivitātes; N=3 2.b fāzē un N=54 3. fāzē) un kuri saņēma vienu intravenozu 2×10^{13} gk/kg ķermeņa masas etranakogēna dezaparoveka devu, un uzsāka 5 gadu turpmākās novērošanas periodu.

Pivotālajā 3. fāzes pētījumā kopā N=54 pacienti, kuri bija vīrieši, vecumā no 19 līdz 75 gadiem iekļaušanas brīdī (n=47 ≥18 un < 65 gadi; n=7 ≥ 65 gadi) ar vidēji smagu vai smagu B hemofiliju pabeidza ≥ 6 mēnešu novērošanas ievada fāzi ar standarta aprūpes rutīnas IX faktora profilaksi, pēc kuras pacienti saņēma vienreizēju intravenozu etranakogēna dezaparoveka devu. Pēc ārstēšanas turpmākās novērošanas vizītes notika regulāri, 53/54 pacientiem pabeidzot vismaz 18 mēnešu turpmāko novērošanu. Viens pacients, 75 gadus vecs atlasē, miris no kardiogēnā šoka 15. mēnesī pēc devas, notikums apstiprināts kā nesaistīts ar ārstēšanu. Pārējie 53/54 pacientiem turpina turpmāko novērošanu kopumā 5 gadus pēc devas. No tiem 1 pacients saņēma daļēju (10 %) etranakogēna dezaparoveka devu infūzijas reakcijas infūzijas laikā dēļ. Visi pacienti pirms etranakogēna dezaparoveka devas ievadīšanas saņēma profilaktisku IX faktora aizstājterapiju. Iepriekš pastāvošās, neitralizējošās anti-AAV5 antivielas sākotnēji bija 21/54 (38,9 %) pacientiem.

3. fāzes pētījuma primārais efektivitātes mērķis bija novērtēt asiņošanas biežuma gadā (ABG) samazināšanos laikā no 7. līdz 18. mēnesim pēc devas, t.i., pēc stabilas IX faktora ekspresijas noteikšanas līdz 6. mēnesim pēc devas, salīdzinot ar novērošanas ievada periodu. Šim nolūkam tika ņemtas vērā visas asiņošanas epizodes neatkarīgi no pētnieka novērtējuma. Efektivitātes rezultāti liecināja par etranakogēna dezaparoveka pārākumu salīdzinājumā ar pastāvīgu rutīnas IX faktora profilaksi (skatīt 5. tabulu).

5. tabula. Asiņošanas notikumi un asiņošanas biežums gadā

Skaits	≥6 mēnešu ievada periods PAK (N=54)	7–18 mēneši pēc devas PAK (N=54)	≥6 mēnešu ievada periods (N=53)***	7–18 mēneši pēc devas (N=53)***
Pacientu ar asiņošanu skaits	40 (74,1 %)	20 (37,0 %)	40 (75,5 %)	19 (35,8 %)
Pacientu bez asiņošanas skaits	14 (25,9 %)	34 (63,0 %)	13 (24,5 %)	34 (64,2 %)
Asiņošanas gadījumu skaits	136	54	136	49
Personu gadu skaits asiņošanas gadījumiem	33,12	49,78		
Pielāgotais* ABG** (95 % TI) jebkurai asiņošanai	4,19 (3,22; 5,45)	1,51 (0,81; 2,82)	3,89 (2,93; 5,16)	1,07 (0,63; 1,82)
ABG samazinājums (ievads līdz pēc ārstēšanas) Divpusējais 95 % Valda (Wald) TI Vienpusējā p-vērtība ****	-	64 % (36 %, 80 %) 0,0002		72 % (57 %, 83 %) p<0,0001
Pacientu ar smagu asiņošanu skaits	10 (18,5 %)	7 (13 %)	-	-
Pacientu ar ļoti smagu asiņošanu skaits	3 (5,6 %)	2 (3,7 %)	-	-
Pielāgotais ABG spontānai asiņošanai Vienpusējā p-vērtība	1,52	0,44 p=0,0034	-	-
Pielāgotais ABG locītavu asiņošanai Vienpusējā p-vērtība	2,35	0,51 p<0,0001	-	-
Pielāgotais ABG traumatiskai asiņošanai Vienpusējā p-vērtība	2,09	0,62 p<0,0001	-	-

Saīsinājumi: ABG = asiņošanas biežums gadā; PAK = pilna analīzes kopa, kas ietver visus 54 pacientus, kuriem ievadītas devas; TI = ticamības intervāls

* Pielāgotais ABG: Pielāgotais ABG biežums un ABG salīdzinājums starp ievada periodu un pēc ārstēšanas periodu tika aprēķināts, izmantojot statistisko modelēšanu (t.i., pēc atkārtotiem mērījumiem, vispārinātiem aprēķina vienādojumiem, negatīvas binārās regresijas modeļa, kas ņem vērā pētījuma pāra dizainu ar nobīdes parametru, lai ņemtu vērā atšķirīgos paņemšanas periodus. Ārstēšanas periods tika iekļauts kā kategorisks kovariāts.)

** ABG tika mērīts no 7. līdz 18. mēnesim pēc etranakogēna dezaparoveka infūzijas, nodrošinot, ka šis periods atspoguļo līdzsvara koncentrāciju IX faktora ekspresijai no transgēna.

*** Populācijas dati ietver visus pacientus, kuriem ievadīja devas, izņemot vienu pacientu ar iepriekš pastāvošo, neitralizējošo anti-AAV5 antivielu titru 1:3212 (noteikts ar klīnisko pētījumu testu,

ekvivalents titram 1:4417 neitralizējošo anti-AAV5 antivielu testā ar paplašinātu mērījumu diapazonu), kuram nebija atbildes reakcijas uz ārstēšanu, t.i., pacients neuzrādīja IX faktora ekspresiju un aktivitāti pēc devas ievadīšanas.

****Vienpusējā p-vērtība $\leq 0,025$ attiecībā uz pēc ārstēšanu/ievadu <1 tika uzskatīta par statistiski nozīmīgu.

Pēc vienas etranakogēna dezaparvoveka devas tika novērota klīniski nozīmīga IX faktora aktivitātes palielināšanās, kas noteikta ar vienpakāpes (uz aPTL balstītu) testu (skatīt 6. tabulu). IX faktora aktivitāte tika mērīta arī ar hromogēno testu, un rezultāti bija zemāki, salīdzinot ar rezultātiem vienpakāpes (uz aPTL balstītajā) testā, ar vidējo hromogēno pret vienpakāpes IX faktora aktivitātes attiecību robežās no 0,408 līdz 0,547 no 6. līdz 24. mēnesim pēc devas ievadīšanas.

6. tabula. Nepiesārņota² IX faktora aktivitāte 6., 12., 18. un 24. mēnesī (PAK; vienpakāpes (uz aPTL balstīts) tests)

	Sākotnēji ¹ (N=54) ²	6 mēneši pēc devas (N=51) ²	12 mēneši pēc devas (N=50) ²	18 mēneši pēc devas (N=50) ²	24 mēneši pēc devas ⁵ (N=50) ²
Vidējais % (SN)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,40)	36,66 (18,96)
Mediāna % (min., maks.)	1,0 (1,0; 2,0)	37,30 (8,2; 97,1)	39,90 (5,9; 113,0)	33,55 (4,5; 122,9)	33,85 (4,7; 99,2)
Izmaiņas no sākotnējā līmeņa Mazāko kvadrātu (MK) vidējais (SK) ³ 95 % TI Vienpusējā p-vērtība ⁴	n.a.	36,18 (2,432) 31,41; 40,95 p<0,0001	38,81 (2,442) 34,01; 43,60 p<0,0001	34,31 (2,444) 29,52; 39,11 p<0,0001	34,13 (2,325) 29,57; 38,69 p<0,0001

Saīsinājumi: aPTL = aktivētais parciālais tromboplastīna laiks; TI = ticamības intervāls; PAK = pilna analīzes kopa, ieskaitot visus 54 pacientus, kuriem ievadīta deva; MK = mazākie kvadrāti; maks. = maksimums; min. = minimums; n.a. = nav attiecināms; SN = standartnovirze; SK = standartklūda.

¹Sākotnēji: sākotnējā IX faktora aktivitāte tika pieņemta, pamatojoties uz pētāmās personas iepriekšējo B hemofilijas smaguma pakāpi, kas dokumentēta datu reģistrācijas formā. Ja pētāmajai personai bija dokumentēts smags IX faktora deficīts (IX faktora līmenis plazmā <1 %), tās sākotnējais IX faktora aktivitātes līmenis tika pieņemts kā 1 %. Ja pētāmajai personai bija dokumentēts vidēji smags IX faktora deficīts (IX faktora līmenis plazmā ≥ 1 % un ≤ 2 %), tās sākotnējais IX faktora aktivitātes līmenis tika pieņemts kā 2 %.

²Nepiesārņots: tika izslēgti asins paraugi, kas paņemti 5 eksogēnā IX faktora lietošanas pusperiodu laikā. Nosakot piesārņojumu, tika ņemts vērā gan eksogēnā IX faktora lietošanas, gan asins paraugu ņemšanas datums un laiks. Pacienti ar nulles nepiesārņotām centrālās laboratorijas pēc ārstēšanas vērtībām izmaiņas no sākotnējā līmeņa tika atzīmētas kā nulle šai analīzei, un viņu pēc sākotnējā līmeņa vērtības tika iestatītas kā vienādas ar viņu sākotnējām vērtībām. Sākotnējais IX faktors tika pieņemts, pamatojoties uz pacienta iepriekšējo B hemofilijas smaguma pakāpi, kas dokumentēta datu reģistrācijas formā. PAK ietvēra 1 pacientu, kurš saņēma tikai 10 % no plānotās devas, 1 pacientu, kurš nomira 15. mēnesī pēc devas nesaistītas, vienlaicīgas slimības dēļ, 1 pacientu ar iepriekš pastāvošo, neitralizējošo anti-AAV5 antivielu 1:3212 titru (noteikts ar klīnisko pētījumu testu, ekvivalents titram 1:4417 neitralizējošo anti-AAV5 antivielu testā ar paplašinātu mērījumu diapazonu), kurš nereaģēja uz ārstēšanu, un 1 pacientu ar piesārņojumu ar eksogēno IX faktoru. Attiecīgi populācijas dati ietvēra 54 līdz 50 pacientus ar nepiesārņotiem paraugiem.

³Mazāko kvadrātu vidējais (SK): vidējais no atkārtotu mērījumu lineāra jauktā modeļa ar vizīti kā kategorisku kovariātu.

⁴Vienpusējā p-vērtība $\leq 0,025$ attiecībā uz pēc ārstēšanu virs sākotnējā līmeņa tika uzskatīta par statistiski nozīmīgu.

⁵24. mēnesī dati tika balstīti uz *ad hoc* analīzi, un p-vērtība netika pielāgota daudzējādābai.

IX faktora proteīna ekspresijas sākums pēc devas ievadīšanas bija nosakāms no pirmā nepiesārņotā mērījuma 3. nedēļā. Kopumā, lai gan mainīgāks, IX faktora proteīna kinētiskais profils pēc ārstēšanas periodā sekoja IX faktora aktivitātei līdzīgai tendencei.

IX faktora aktivitātes noturības analīze uzrādīja stabilu IX faktora līmeni no 6 mēnešiem līdz 24 mēnešiem. Noturības analīze liecināja, ka pēc devas ievadīšanas IX faktora aktivitātes tendence etranakogēna dezaparvovekam ir līdzīga priekštecim – rAAV5-hFIX gēnu terapijai, kas kodē savvaļas

tipa cilvēka IX faktoru iepriekšējā klīniskajā pētījumā, kas uzrādīja stabilu IX faktora aktivitāti pēc devas ievadīšanas no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lai gan kopumā skaitliski zemāka vidējā IX faktora aktivitāte tika novērota pacientiem ar iepriekš pastāvošām, neitralizējošām anti-AAV5 antivielām, klīniski nozīmīga korelācija starp pacientu iepriekš pastāvošo anti-AAV5 antivielu titru un viņu IX faktora aktivitāti 18 mēnešos pēc devas ievadīšanas netika konstatēta (skatīt 7. tabulu). 1 pacientam ar titru 1:3212 iepriekš pastāvošām anti-AAV5 antivielām atlases laikā (noteikts ar klīnisko pētījumu testu, ekvivalents titram 1:4417 neitralizējošo anti-AAV5 antivielu testā ar paplašinātu mērījumu diapazonu) netika novērota nekāda atbildes reakcija uz ārstēšanu ar etranakogēna dezaparvoveku, bez IX faktora ekspresijas un aktivitātes.

7. tabula. Endogēnā IX faktora aktivitātes līmenis pēc devas ievadīšanas pacientiem ar vai bez iepriekš pastāvošām, neitralizējošām anti-AAV5 antivielām (PAK; vienpakāpes (uz aPTL balstīts) tests)

				Izmaiņas no sākotnējā līmeņa		
	Pacientu skaits	Vidējā IX faktora aktivitāte (%) (SN)	IX faktora aktivitātes mediāna (%) (min., maks.)	Mazāko kvadrātu vidējais (SK)3†	95 % TI	Vienpusējā p-vērtība
Ar iepriekš pastāvošām, neitralizējošām anti-AAV5 antivielām						
Sākotnējais līmenis	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0; 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
6. mēnesis	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2; 90,4)	30,79 (3,827)	23,26; 38,32	<0,0001
12. mēnesis	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5; 73,6)	31,59 (3,847)	24,02; 39,16	<0,0001
18. mēnesis	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3; 57,9)	26,83 (3,854)	19,24; 34,41	<0,0001
24. mēnesis	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1; 88,3)	28,35 (3,928)	20,62; 36,08	<0,0001
Bez iepriekš pastāvošām, neitralizējošām anti-AAV5 antivielām						
Sākotnējais līmenis	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0; 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
6. mēnesis	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4; 97,1)	39,46 (3,172)	33,23; 45,69	<0,0001
12. mēnesis	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9; 113,0)	43,07 (3,176)	36,83; 49,31	<0,0001
18. mēnesis	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5; 122,9)	38,72 (3,172)	32,49; 44,95	<0,0001
24. mēnesis	33	38,55 (19,19)	35,40 (4,7; 99,2)	37,40 (2,933)	31,64; 43,16	<0,0001

Saīsinājumi: PAK = pilna analīzes kopa, ieskaitot visus 54 pacientus, kuriem ievadīta deva; aPTL = aktivētais parciālais tromboplastīna laiks; TI = ticamības intervāls; MK = mazākie kvadrāti; maks. = maksimums; min. = minimums; n.a = nav attiecināms; SN = standartnovirze; SK = standartkļūda.

[†]Mazāko kvadrātu vidējais (SK): no atkārtotu mērījumu lineāra jauktā modeļa ar vizīti kā kategorisku kovariātu.

Pētījumā tika konstatēts arī etranakogēna dezaparvoveka pārākums 18 mēnešos pēc devas ievadīšanas, salīdzinot ar rutīnas eksogēnā IX faktora profilaksi ievada periodā (skatīt 8. tabulu). Ar IX faktoru ārstēto asiņošanas epizožu ABG 7. līdz 18. mēnesī pēc devas periodā samazinājās par 77 % (skatīt 5. tabulu).

8. tabula. Asiņošanas biežums gadā ar IX faktoru ārstētām asiņošanas epizodēm

	≥6 mēnešu	7–18 mēneši
--	-----------	-------------

	ievada periods PAK (N=54)	pēc devas PAK (N=54)
Pacientu skaits ar asiņošanu, kas ārstēta ar IX faktoru	37/54 (68,5 %)	15/54 (27,8 %)
Asiņošanu skaits, kas ārstētas ar IX faktoru	118	30
Pielāgotais ABG (95 % TI) asiņošanām, kas ārstētas ar IX faktoru	3,65 (2,82; 4,74)	0,84 (0,41; 1,73)
ABG attiecība ar IX faktoru ārstētajai asiņošanai (no pēc ārstēšanas līdz ievadam) Divpusējais 95 % Valda TI Vienpusējā p-vērtība	-	0,23 (0,12; 0,46) p<0,0001
Pielāgotais ABG (95 % TI) spontānām asiņošanām, kas ārstētas ar IX faktoru	1,34 (0,87; 2,06)	0,45 (0,15; 1,39)
ABG attiecība spontānai asiņošanai, kas ārstēta ar IX faktoru (no pēc ārstēšanas līdz ievadam) Divpusējais 95 % Valda TI Vienpusējā p-vērtība	-	0,34 (0,11; 1,00) p= 0,0254
Pielāgotais ABG (95 % TI) locītavu asiņošanām, kas ārstētas ar IX faktoru	2,13 (1,58; 2,88)	0,44 (0,19; 1,00)
ABG attiecība locītavu asiņošanai, kas ārstēta ar IX faktoru (no pēc ārstēšanas līdz ievadam) Divpusējais 95 % Valda (Wald) TI Vienpusējā p-vērtība	-	0,20 (0,09; 0,45) p<0,0001

Saīsinājumi: ABG = asiņošanas biežums gadā; PAK = pilna analīzes kopa, kas ietver visas 54 pētāmās personas, kurām ievadītas devas; TI = ticamības intervāls

Vidējais IX faktora aizstājterapijas patēriņš būtiski samazinājās par 248 825,0 SV/gadā/uz pacientu (98,42 %; vienpusējā $p < 0,0001$) laikā no 7. līdz 18. mēnesim un par 248 392,6 SV/gadā/uz pacientu (96,52 %; vienpusējā $p < 0,0001$) laikā no 7. līdz 24. mēnesim pēc ārstēšanas ar etranakogēna dezaparoveku, salīdzinot ar standarta aprūpes rutīnas IX faktora profilaksi ievada periodā. No 21. dienas līdz laikam no 7. līdz 24. mēnesim 52 no 54 (96,3 %) ārstētajiem pacientiem nebija jāveic pastāvīga rutīnas IX faktora profilakse.

Kopumā līdzīgi rezultāti tika novēroti 24 mēnešus pēc devas 3. fāzes pētījumā. Jāatzīmē, ka nevienam no pacientiem 2 gadu laikā pēc devas ievadīšanas nebija liecību par etranakogēna dezaparoveka atvasinātā IX faktora neitralizējošiem inhibitoriem. Tāpat nevienam no 3 pacientiem, kuri tika iekļauti 2.b fāzes pētījumā, 3 gadu laikā pēc devas ievadīšanas nebija liecību par neitralizējošiem inhibitoriem. Šiem 3 pacientiem tika novērota klīniski nozīmīga IX faktora aktivitātes palielināšanās, un viņi pārtrauca savu rutīnas IX faktora aizstājprofilaksi 3 gadu laikā pēc devas ievadīšanas.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt Hemgenix pētījumu rezultātus vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās B hemofilijas ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Reģistrācija ar nosacījumiem

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede, biotransformācija un eliminācija

Paredzams, ka no etranakogēna dezaparvoveka atvasinātais IX faktora proteīns, kas tiek ražots aknās, tiks pakļauts līdzīgiem izplatīšanās un katabolisma ceļiem kā endogēnais, dabiskais IX faktora proteīns cilvēkiem bez IX faktora deficīta (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Izdalīšanās klīniskā farmakokinētika

Izdalīšanās farmakokinētika tika raksturota pēc etranakogēna dezaparvoveka ievadīšanas, izmantojot jutīgu polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) testu, lai noteiktu vektora DNS sekvenču attiecīgi asinīs un spermas paraugos. Šis tests ir jutīgs pret transgēnu DNS, tostarp degradētas DNS fragmentiem. Tas nenorāda, vai DNS atrodas vektora kapsīdā, šūnās vai matricas šķidrā fāzē (piem., asins plazmā, spermas šķidrumā), vai arī ir neskarts vektors.

3. fāzes pētījumā nosakāma vektora DNS ar maksimālo vektora DNS koncentrāciju pēc devas tika novērota asinīs ($n = 53/54$) un spermā ($n = 42/54$) attiecīgi ar 4 stundu un 42 dienu laika mediānu (T_{max}). Vidējā maksimālā koncentrācija asinīs un spermā bija attiecīgi $2,2 \times 10^{10}$ kopijas/ml un $3,8 \times 10^5$ kopijas/ml. Sasniedzot maksimālo līmeni matricā, transgēna DNS koncentrācija pastāvīgi samazinās. Izdalīšanās negatīvais statuss pacientiem tika definēts kā 3 secīgi paraugi ar vektora DNS koncentrāciju zem noteikšanas robežas ($<NR$). Izmantojot šo definīciju, līdz 24. mēnesim kopumā 56% ($30/54$) pacientu sasniedza vektora DNS neesamību asinīs un 69% ($37/54$) – spermā. Laika mediāna līdz izdalīšanās neesamībai bija 52,3 nedēļas asinīs un 45,8 nedēļas spermā 24 mēnešos pēc devas ievadīšanas. Vairākas pētāmās personas nenodeva nepieciešamo asins un spermas paraugu skaitu, lai novērtētu izdalīšanās statusu saskaņā ar definīciju. Ņemot vērā izdalīšanās rezultātus, kas iegūti no pēdējiem 2 pieejamajiem secīgajiem paraugiem, 24 mēnešus pēc devas ievadīšanas kopā tika identificēti $40/54$ (74 %) un $47/54$ (87 %) pacienti, kuriem attiecīgi asinīs un spermā bija sasniegta vektora DNS neesamība.

Farmakokinētika īpašās populācijās

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

3. fāzes pētījumā lielākajai daļai ($n=45$) pacientu bija normāla nieru darbība (kreatinīna klīrenss (CL_{Cr}) = ≥ 90 ml/min, kā definēts pēc Kokrofta-Golta vienādojuma), 7 pacientiem bija viegli nieru darbības traucējumi ($CL_{Cr} = 60$ līdz 89 ml/min) un 1 pacientam bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi ($CL_{Cr} = 30$ līdz 59 ml/min).

Šiem pacientiem netika novērotas klīniski nozīmīgas IX faktora aktivitātes atšķirības.

Etranakogēna dezaparvoveks nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($CL_{Cr} = 15$ līdz 29 ml/min) vai nieru slimību beigu stadijā ($CL_{Cr} < 15$ ml/min).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

3. fāzes pētījumā pacientiem ar dažādas pakāpes aknu steatozi uzsākot pētījumu netika novēroti klīniski nozīmīgi, atšķirīgi IX faktora aktivitātes līmeņi.

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem un progresējošu fibrozi netika pētīti (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksicitāte

Tika uzsākti pirmsklīniskie pētījumi ar gēnu terapijas zālēm, kurās izmantots rekombinantais adeno-asociētais vīrusa 5. serotips (rAAV5), kas ekspresē cilvēka koagulācijas IX faktora savvaļas tipu (rAAV5-hFIX). Pēc tam etranakogēna dezaparvoveks (rAAV5-hFIX-Padua) tika izstrādāts no rAAV5-hFIX, cilvēka IX faktora transgēnā ievadot 2 nukleotīdu izmaiņas, tādējādi radot dabiski sastopamo IX faktora Padua variantu, kam ir ievērojami pastiprināta aktivitāte (skatīt 5.1. apakšpunktu). Līmenis, kurā nenovēro nevēlamas reakcijas (*No Observed-Adverse-Effect-Level*, NOAEL), tika novērots pie 9×10^{13} gk/kg ķermeņa masas primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti, kas ir aptuveni 5 reizes lielāka deva par etranakogēna dezaparvoveka devu 2×10^{13} gk/kg ķermeņa masas cilvēkam.

Pēc intravenozas ievadīšanas pelēm un primātiem, kas nav cilvēkveidīgie primāti, tika novērtēta etranakogēna dezaparoveka un tā priekšteča – cilvēka savvaļas tipa IX faktora gēnu terapijas – bioizplatīšanās. No devas atkarīga, preferenciāla izdalīšanās aknās tika apstiprināta gan attiecībā uz vektoriem, gan to transgēnu ekspresiju.

Genotoksicitāte

Genotoksiskais un reproduktīvais risks tika novērtēts ar rAAV5-hFIX. Tika veikta integrācijas vietas analīze peļu un primātu, kas nav cilvēkveidīgie primāti, aknu audu saimnieka genoma DNS, injicējot rAAV5-hFIX līdz $2,3 \times 10^{14}$ gk/kg ķermeņa masas devā, kas atbilst aptuveni 10 reizes lielākai devai nekā klīniskā deva cilvēkam. Izgūtās rAAV5-hFIX vektora DNS sekvences atspoguļoja gandrīz tikai episomālas formas, kas nebija integrētas saimnieka DNS. Atlikušais zemaais integrētās rAAV5-hFIX DNS līmenis tika izplatīts visā saimnieka genomā bez paaugstinātas integrācijas gēnos, kas saistīti ar ļaundabīgu transformāciju izraisīšanu cilvēkā (skatīt 4.4. apakšpunktu “Ļaundabīga audzēja risks vektora integrācijas rezultātā”).

Kancerogenitāte

Netika veikti īpaši kancerogenitātes pētījumi ar etranakogēna dezaparoveku.

Lai gan nav pilnībā atbilstošu dzīvnieku modeļu, lai vērtētu etranakogēna dezaparoveka tumorogēno un kancerogēno potenciālu cilvēkiem, toksikoloģiskie dati neliecina par bažām par tumorogēni.

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Ar etranakogēna dezaparoveku netika veikti īpaši reproduktīvās un attīstības toksicitātes pētījumi, tostarp embrija-augļa un fertilitātes novērtējumi, jo lielāko daļu no pacientu populācijas, kura tiks ārstēta ar Hemgenix, veido vīrieši. Pelēm tika novērtēts dzimumšūnu pārnesšanas risks pēc $2,3 \times 10^{14}$ gk/kg ķermeņa masas rAAV5-hFIX ievadīšanas, t.i., devas, kas ir aptuveni 10 reizes lielāka nekā ieteicama cilvēkiem. rAAV5-hFIX ievadīšana izraisīja nosakāmu vektora DNS vīriešu dzimuma dzīvnieku reproduktīvajos orgānos un spermā. Tomēr pēc šo peļu pārošanās ar iepriekš ārstēšanu nesaņēmušām mātītēm 6 dienas pēc ievadīšanas rAAV5-hFIX vektora DNS netika konstatēta ne mātīšu reproduktīvajos audos, ne pēcnācējos, kas liecina, ka nav notikusi tēva dzimumšūnu pārvešana.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Polisorbāts 20
Kālija hlorīds
Kālija fosfāts
Nātrijs hlorīds
Nātrijs fosfāts
Sālsskābe (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

24 mēneši

Pēc atšķaidīšanas

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) injekciju šķīdumu (skatīt 6.6. apakšpunktu), Hemgenix var uzglabāt 15 °C - 25 °C temperatūrā infūzijas maisīnā, kas ir pasargāts no gaismas. Tomēr etranakogēna dezaparoveka devas ievadīšana pacientam ir jāpabeidz 24 stundu laikā pēc devas sagatavošanas.

Stabilitāte pēc atšķaidīšanas tika noteikta polietilēna/polipropilēna (PE/PP) kopolimēru, polivinilhlorīdu (PVC) nesaturošiem infūziju maisiņiem ar 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pirms lietošanas atšķaidīt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

10 ml šķīduma I tipa stikla flakonā ar aizbāzni (hlorobutila gumija), alumīnija blīvi ar noņemamu vāciņu.

Hemgenix tiek piegādāts flakonā, kas satur 10 ml.

Katrā gatavajā iepakojumā esošais kopējais flakonu skaits atbilst individuāla pacienta nepieciešamajai devai atkarībā no ķermeņa masas un tas ir norādīts uz iepakojuma.

6.6. Īpaši norādījumi par atkritumu likvidēšanu un citi norādījumi par rīkošanos

Veiciet piesardzības pasākumus pirms zāļu ievadīšanas vai rīkošanās ar tām

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus (GMO).

Sagatavojot un ievadot etranakogēna dezaparoveku, jālieto individuālie aizsardzības līdzekļi, tostarp cimdi, aizsargbrilles, aizsargapģērbs un maskas.

Etranakogēna dezaparoveka sagatavošana pirms ievadīšanas

1. Etranakogēna dezaparoveka sagatavošanas un ievadīšanas laikā izmantojiet aseptiskas metodes.
2. Lietojiet etranakogēna dezaparoveka flakonu(-us) tikai vienu reizi (vienreizējas lietošanas flakons(-i)).
3. Pārbaudiet nepieciešamo etranakogēna dezaparoveka devu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu. Katrā gatavajā iepakojumā esošais kopējais flakonu skaits atbilst devas prasībai katram individuālajam pacientam, pamatojoties uz ķermeņa masu.
4. Etranakogēna dezaparoveks pirms ievadīšanas jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.
 - Izvelciet aprēķinātās Hemgenix devas (ml) tilpumu no 500 ml infūzijas maisīnā(-iem) ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām. Izvelkamais tilpums atšķirsies atkarībā no pacienta ķermeņa masas.
 - o Pacienti, kuru ķermeņa masa ir <120 kg, izvelciet nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijai tilpumu, kas atbilst kopējai Hemgenix devai (ml) no viena 500 ml infūzijas maisīna.
 - o Pacienti, kuru ķermeņa masa ir ≥120 kg, izvelciet nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām tilpumu, kas atbilst kopējai Hemgenix devai (ml) no diviem 500 ml infūzijas maisiņiem, izvelkot pusi no tilpuma no katra no diviem 500 ml infūzijas maisiņiem.

- Pēc tam infūziju maisiņā(-os) pievienojiet nepieciešamo etranakogēna dezaparoveka devu, lai katrā infūzijas maisiņā atkal iegūtu kopējo 500 ml tilpumu.
- 5. Hemgenix devu pievienojiet tieši nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumā injekcijām. Nepievienojiet Hemgenix devu infūzijas maisiņa gaisā atšķaidīšanas laikā.
- 6. Uzmanīgi apgrieziet otrādi infūzijas maisiņu(-us) vismaz 3 reizes, lai sajauktu šķīdumu un nodrošinātu vienmērīgu atšķaidīto zāļu izkliedi.
- 7. Lai izvairītos no putošanas:
 - nekratiet etranakogēna dezaparoveka flakonu(-us) un sagatavoto(-os) infūzijas maisiņu(-us);
 - nelietojiet filtra adatas etranakogēna dezaparoveka sagatavošanas laikā.
- 8. Lai samazinātu izšļakstīšanās un/vai aerosola veidošanās risku, infūzijas maisiņam(-iem) jābūt savienotam ar infūziju caurulītēm, kas iepriekš uzpildītas ar sterilu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.
- 9. Infūzijas caurulītēm, kas iepriekš uzpildītas ar sterilu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, pirms lietošanas ir jābūt pievienotām galvenajai intravenozās infūzijas līnijai, kas arī ir piepildīta ar sterilu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.
- 10. Lietojiet tikai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, jo etranakogēna dezaparoveka stabilitāte nav pierādīta ar citiem šķīdumiem un atšķaidītājiem.
- 11. Neievadiet infūzijas veidā atšķaidīto etranakogēna dezaparoveka šķīdumu vienā un tajā pašā intravenozajā līnijā ar citām zālēm.
- 12. Nelietojiet centrālo līniju vai portu.

Ievadīšana

- 13. Atšķaidītais etranakogēna dezaparoveks pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda. Atšķaidītajam etranakogēna dezaparovekam jābūt dzidram, bezkrāsainam šķīdumam. Ja infūziju maisiņā ir redzamas daļiņas, duļķainums vai krāsas izmaiņas, nelietojiet etranakogēna dezaparoveku.
- 14. Lietojiet zāles pēc atšķaidīšanas, cik drīz vien iespējams. Atšķaidīto zāļu uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 6.3. apakšpunktā norādīto.
- 15. Izmantojiet integrētu (līnijas) 0,2 µm filtru, kas izgatavots no poliētersulfona (PĒS).
- 16. Atšķaidītais etranakogēna dezaparoveka šķīdums ir jāievada perifērā vēnā, izmantojot atsevišķu intravenozās infūzijas līniju un perifēru vēnu katetru.
- 17. Etranakogēna dezaparoveka šķīdums ir jāievada infūzijas veidā, stingri ievērojot 4.2. apakšpunktā norādīto(-os) infūzijas ātrumu(-us). Ievadīšana jāpabeidz ≤24 stundu laikā pēc devas sagatavošanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- 18. Pēc tam, kad infūzijas veidā ir ievadīts viss infūzijas maisiņa(-u) saturs, infūzijas līnija ir jāizskalo tādā pašā infūzijas ātrumā ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīts viss etranakogēna dezaparoveks.

Nejaušas iedarbības gadījumā veicamie pasākumi

Nejaušas iedarbības gadījumā jāievēro vietējie norādījumi par farmaceitiskajiem atkritumiem.

- Ja notikusi nejauša iedarbība uz acīm, nekavējoties skalojiet acis ar ūdeni vismaz 15 minūtes. Nelietojiet spirta šķīdumu.
- Ja notikusi nejauša ar adatas dūrienu saistīta iedarbība, veiciniet brūces asiņošanu un kārtīgi nomazgājiet injekcijas vietu ar ziepēm un ūdeni.
- Ja notikusi nejauša iedarbība uz ādas, skartā zona rūpīgi jāmazgā ar ziepēm un ūdeni vismaz 15 minūtes. Nelietojiet spirta šķīdumu.
- Nejaušas ieelpošanas gadījumā pārvietojiet personu svaigā gaisā.
- Nejaušas iekšķīgas iedarbības gadījumā kārtīgi izskalojiet muti ar ūdeni.
- Visos gadījumos vēršieties pēc medicīniskās palīdzības.

Darba virsmas un materiāli, kas potenciāli bijuši saskarē ar etranakogēna dezaparoveku, pēc lietošanas ir jādezinficē ar atbilstošu dezinfekcijas līdzekli ar virucidālu aktivitāti (piem., tādu hloru izdalošu dezinfekcijas līdzekli kā hipohlorītu, kas satur 0,1 % pieejamā hlora (1000 ppm)).

Veicamie piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanai

Nelietotās zāles un vienreizlietojamie materiāli, kas var būt bijuši saskarē ar Hemgenix (šķidrie un cietie atkritumi), jāiznīcina saskaņā ar vietējām vadlīnijām par farmaceitiskajiem atkritumiem. Aprūpētāji ir jāinformē par pareizu rīkošanos ar atkritumiem, kas radušies no piesārņotām medicīniskajām palīgierīcēm Hemgenix lietošanas laikā.

Darba virsmas un materiāli, kas potenciāli bijuši saskarē ar etranakogēna dezaparvoveku, pēc lietošanas ir jādezinficē ar atbilstošu dezinfekcijas līdzekli ar virucidālu aktivitāti (piem., tādu hloru izdalošu dezinfekcijas līdzekli kā hipohlorītu, kas satur 0,1 % pieejamā hlora (1000 ppm)) un pēc tam, ja iespējams, jāveic autoklavēšana.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1715/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2023. gada 20. februāris
Pārreģistrācijas datums: 2023. gada 7. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: Zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunināts drošības ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Hemgenix laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ir jāvienojas par izglītojošās programmas saturu un formātu ar valsts kompetentajām iestādēm.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kurā tiek tirgots Hemgenix, visiem veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem/aprūpētājiem, kuri varētu parakstīt, lietot vai pārraudzīt Hemgenix ievadīšanu, būtu piekļuve/nodrošināti šādi izglītojoši materiāli. Šie materiāli tiks tulkoti vietējā valodā, lai nodrošinātu ārstu un pacientu izpratni par ieteiktajiem riska mazināšanas pasākumiem:

- ārstu izglītojošais materiāls;
- pacientu informācijas komplekts.

Ārstu izglītojošais materiāls sastāv no:

- norādījumi veselības aprūpes speciālistiem;
- zāļu apraksts;
- pacienta/aprūpētāja norādījumi;
- pacienta kartīte.

Pacientu informācijas komplekts sastāv no:

- pacienta/aprūpētāja norādījumi;
- pacienta kartīte;
- pacienta informācijas buklets.

Veselības aprūpes speciālistu norādījumu galvenie punkti

- Informēt pacientu par svarīgo identificēto hepatotoksicitātes risku un svarīgiem iespējamajiem horizontālo un dzimumsūnu transmisijas, IX faktora inhibitoru attīstības, ļaundabīgu audzēju rašanās saistībā ar vektora genoma integrāciju un trombembolijas riskiem, kā arī sniegt informāciju par to, kā šos riskus var samazināt.
- Pirms ārstēšanas lēmuma pieņemšanas, piedāvājot Hemgenix kā ārstēšanas iespēju, veselības aprūpes speciālistam ar pacientu jāpārrunā Hemgenix riski, ieguvumi un neskaidrības, tostarp tālāk norādītais.
 - Ka Hemgenix lietošanai dažos gadījumos var būt jāievada kortikosteroīdi, lai novērstu aknu bojājumus, ko šīs zāles var izraisīt. Lai samazinātu hepatotoksicitātes un iespējami samazinātas Hemgenix terapeitiskās ietekmes risku, ir nepieciešams atbilstoši kontrolēt pacientu aknu darbību un izvairīties no vienlaicīgas hepatotoksisku zāļu vai līdzekļu lietošanas.
 - Ka augsts jau esošu neitralizējošo anti-AAV5 antivielu līmenis var samazināt Hemgenix terapijas efektivitāti. Pirms ārstēšanas ar Hemgenix pacientiem jānovērtē jau esošo neitralizējošo anti-AAV5 antivielu titrs.
 - Ka pastāv iespēja, ka nav atbildes reakcijas uz ārstēšanu ar Hemgenix. Pacienti, kuriem nav atbildes reakcijas, jāpārbauda ilgtermiņa riskiem.
 - Ka nevar paredzēt ilgtermiņa ārstēšanas ietekmi.
 - Ka nav plānots atkārtoti ievadīt zāles pacientiem, kuriem nav atbildes reakcijas vai kuri to ir zaudējuši.
 - Ka pacientiem jāveic IX faktora inhibitoru pārbaude, lai uzraudzītu IX faktora inhibitoru attīstību.
 - Jāatgādina pacientiem par to, cik svarīgi ir reģistrēties reģistrā ilgtermiņa ietekmes uzraudzībai.
 - Veselības aprūpes speciālistam ir jānodrošina pacientam pacienta rokasgrāmata un pacienta kartīte.

Pacienta/aprūpētāja norādījumu galvenie punkti

- Ir svarīgi pilnībā izprast Hemgenix terapijas ieguvumus un riskus, kas ir zināmi un kas vēl nav zināmi attiecībā uz ilgtermiņa ietekmi, kas saistīta gan ar drošumu, gan efektivitāti.
- Tāpēc, pirms tiek pieņemts lēmums par terapijas sākšanu, ārsts ar pacientu pārrunās tālāk norādīto.
 - Ka dažos gadījumos Hemgenix lietošanas gadījumā būs nepieciešama ārstēšana ar kortikosteroīdiem, lai tiktu galā ar aknu bojājumiem, ko šīs zāles var izraisīt, un ka ārsts nodrošinās, lai pacienti būtu pieejami regulārām asins analīzēm, lai pārbaudītu reakciju uz Hemgenix un novērtētu aknu veselību. Pacientiem jāinformē veselības aprūpes speciālists

- par pašreizējo kortikosteroīdu vai citu imūnsupresantu lietošanu. Ja pacients nevar lietot kortikosteroīdus, ārsts var ieteikt alternatīvas zāles aknu darbības traucējumu ārstēšanai.
- Ka augsta jau esošā imunitāte pret vektoru var samazināt Hemgenix terapijas efektivitāti. Paredzams, ka pirms Hemgenix terapijas pacientiem tiks novērtēts jau esošo neitralizējošo anti-AAV5 antivielu titrs.
- Ka ne visi pacienti var gūt labumu no ārstēšanas ar Hemgenix. Pacienti, kas neuzrāda atbildes reakciju uz ārstēšanu, joprojām ir pakļauti ilgtermiņa riskiem.
- Sīkāka informācija par to, kā var atpazīt un samazināt svarīgus iespējamus horizontālās un dzimumšūnu pārveidošanas, IX faktora inhibitoru attīstības, ļaundabīgo audzēju rašanās saistībā ar vektora genoma integrāciju un trombembolijas riskus, veicot regulāru uzraudzību saskaņā ar ārstu ieteikumiem, tostarp:
 - pacientam nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja rodas simptomi, kas liecina par trombembolisku notikumu;
 - vīriešu dzimuma pacientiem ar reproduktīvo potenciālu vai viņu partnerēm pēc Hemgenix lietošanas vienu gadu jālieto barjeras kontracepcija;
 - ka Hemgenix satur vīrusa vektora komponentu un tas var būt saistīts ar paaugstinātu ļaundabīga audzēja risku. Pacientiem ar jau esošiem hepatocelulārās karcinomas riska faktoriem ir nepieciešama regulāra aknu kontrole vismaz 5 gadus pēc Hemgenix terapijas;
 - pacienti nedrīkst ziedot asinis, spermu vai orgānus, audus un šūnas transplantācijai.
- Ka pacients saņems pacienta kartīti, kas ir jāuzrāda jebkuram ārstam vai medmāsai ikreiz, kad pacientam ir noteikta medicīniskā vizīte.
- Svarīgums piedalīties pacientu reģistrā ilgtermiņa uzraudzībai 15 gadus.

Pacienta kartītes galvenie punkti

- Šī kartīte ir paredzēta, lai informētu veselības aprūpes speciālistus, ka pacients ir saņēmis Hemgenix B hemofilijas ārstēšanai.
- Pacientam ir jāuzrāda Pacienta kartīte ārstam vai medmāsai katrā vizītē.
- Pacientam jāmeklē medicīniskā palīdzība, ja rodas simptomi, kas liecina par trombembolisku notikumu.
- Pacientam regulāri jāveic asins analīzes un izmeklējumi, kā norādījis ārsts. Kartītē jābrīdina veselības aprūpes speciālisti, ka pacients var tikt ārstēts ar kortikosteroīdiem, lai mazinātu Hemgenix izraisītu hepatotoksicitātes risku.
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai sīkāk raksturotu etranakogēna dezaparvoveka ilgtermiņa efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar smagu un vidēji smagu B hemofiliju (iedzimtu IX faktora deficītu) bez IX faktora inhibitoru anamnēzes, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz pētījuma gala analīzes ziņojums no reģistra saskaņā ar saskaņotu protokolu.	2044. gada 31. decembris

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
-----------------	-------------------------

Lai apstiprinātu etranakogēna dezaparvoveka efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar smagu un vidēji smagu B hemofiliju (iedzimtu IX faktora deficītu) bez IX faktora inhibitoriem anamnēzē, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz galvenā pētījuma CT-AMT-061-02 galīgie rezultāti (5 gadu dati) par 54 pētāmajām personām.	2025. gada 31. oktobris
Lai apstiprinātu etranakogēna dezaparvoveka efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar smagu un vidēji smagu B hemofiliju (iedzimtu IX faktora deficītu) bez IX faktora inhibitoriem anamnēzē neatkarīgi no sākotnējā anti-AAV5 neitralizējošās antivielas titra, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz 1 gada novērošanas starpposma analīzes ziņojums pēc tam, kad pirmās 50 pētāmās personas ir iekļautas pētījumā CSL222_4001.	2026. gada 31. decembris

PIELIKUMS III

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Hemgenix 1×10^{13} genoma kopijas/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
etranacogene dezaparovec

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs etranakogēna dezaparoveka ml satur 1×10^{13} genoma kopijas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, polisorbāts 20, kālija hlorīds, kālija dihidrogēnfosfāts, nātrijs hlorīds, nātrijs hidrogēnfosfāts, sālsskābe (pH pielāgošanai), ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

10 ml flakons x (flakonu skaits devai pacientam)

Pacientam specifisks iepakojums, kas satur pietiekamu flakonu daudzumu devas ievadīšanai katram pacientam

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTAS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.

Iznīcināt saskaņā ar vietējiem norādījumiem par farmaceitiskajiem atkritumiem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1715/001

13. SERIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Hemgenix 1 x 10¹³ genoma kopijas/ml sterils koncentrāts
etranacogene dezaparvovec
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

10 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Hemgenix 1 x 10¹³ genoma kopijas/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai etranacogene dezaparovec

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Jūsu ārsts Jums iedos Pacienta kartīti. Uzmanīgi izlasiet to un ievērojiet tajā sniegtos norādījumus.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Hemgenix un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms tiks ievadīts Hemgenix
3. Kā tiek ievadīts Hemgenix
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Hemgenix
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Hemgenix un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Hemgenix un kādam nolūkam to lieto

Hemgenix ir gēnu terapijas zāles, kas satur aktīvo vielu etranakogēna dezaparoveku. Gēnu terapijas zāles darbojas, piegādājot gēnu organismā, lai labotu ģenētisku defektu.

Hemgenix lieto smagas un vidēji smagas B hemofilijas (iedzimts IX faktora deficīts) ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav esošu vai iepriekš esošu inhibitoru (neitralizējošu antivielu) pret IX faktora proteīnu.

Cilvēki ar B hemofiliju piedzimst ar izmainītu gēna, kas nepieciešams, lai ražotu IX faktoru – būtisku proteīnu, kas nepieciešams asins recēšanai un asiņošanas apturēšanai, formu. Cilvēkiem ar B hemofiliju IX faktora līmenis nav pietiekams un ir nosliece uz iekšējas vai ārējas asiņošanas epizodēm.

Kā Hemgenix darbojas

Hemgenix aktīvā viela ir balstīta uz vīrusu, kas neizraisa slimību cilvēkiem. Šis vīruss ir modificēts tā, ka tas nevar izplatīties organismā, bet var piegādāt IX faktora gēna kopiju aknu šūnās. Tas ļauj aknām ražot IX faktora proteīnu un paaugstināt IX faktora darbības līmeni asinīs. Tas palīdz asinīm sarecēt normālāk, un novērš vai samazina asiņošanas epizodes.

2. Kas Jums jāzina pirms tiks ievadīts Hemgenix

Jums nedrīkst ievadīt Hemgenix:

- ja Jums ir alerģija pret etranakogēna dezaparoveku vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;

- ja Jums ir aktīva infekcija, kas ir akūta (īslaicīga) infekcija vai hroniska (ilglaicīga) infekcija, kas netiek kontrolēta ar zālēm;
- ja Jūsu aknas nedarbojas atbilstoši progresējošas aknu fibrozes (audu rētošanās un sabiezēšanas) vai cirozes (rētošanās ilgstoša aknu bojājuma dēļ) dēļ.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums vai ja neesat pārliecināts par kaut ko no iepriekš minētā, lūdzu, pirms Hemgenix saņemšanas konsultējieties ar savu ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ārstēšanas ar Hemgenix

Jūsu ārsts veiks vairākas analīzes **pirms** Jūs saņemsiet Hemgenix ārstēšanu.

Antivielu asins analīzes

Jūsu ārsts veiks asins analīzes, lai pārbaudītu noteiktas antivielas (proteīnus) pirms ārstēšanas ar Hemgenix, tostarp:

- asins analīzes, lai pārbaudītu antivielu klātbūtni Jūsu asinīs, kas vērstas pret cilvēka IX faktora proteīnu (IX faktora inhibitori);
ja šo antivielu testa rezultāts būs pozitīvs, vēl vienas analīzes tiks veiktas aptuveni 2 nedēļu laikā; ja gan sākotnējā testa, gan atkārtotā testa rezultāti ir pozitīvi, Hemgenix ievadīšana netiks uzsākta;
- var arī veikt asins analīzes, lai pārbaudītu antivielu daudzumu Jūsu asinīs, kas vērstas pret vīrusa tipu, kas tiek izmantots, lai ražotu Hemgenix.

Aknu veselība

Lai izlemtu, vai šīs zāles ir Jums piemērotas, Jūsu ārsts pārbaudīs Jūsu aknu veselības stāvokli pirms ārstēšanas ar Hemgenix uzsākšanas un veiks:

- asins analīzes, lai pārbaudītu aknu enzīmu līmeni asinīs;
- aknu ultraskaņu;
- elastogrāfijas izmeklējumu, lai pārbaudītu, vai aknās nav rētu vai sabiezējumu.

Hemgenix infūzijas laikā vai drīz pēc tās

Jūsu ārsts Jūs novēros Hemgenix infūzijas **laikā vai drīz pēc tās**.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Hemgenix infūzijas (pilināšanas) laikā vai drīz pēc tam var rasties ar infūziju saistītas blakusparādības. Jūsu ārsts Jūs novēros Hemgenix infūzijas laikā un vismaz 3 stundas pēc Hemgenix ievadīšanas.

- Šādu blakusparādību simptomi ir uzskaitīti 4. punktā “Iespējamās blakusparādības”. **Nekavējoties** pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja infūzijas laikā vai neilgi pēc tam novērojat šos vai citus simptomus.
- Atkarībā no Jūsu simptomiem, Jūsu infūzija var tikt palēnināta vai pārtraukta. Ja infūzija tiek pārtraukta, to var atsākt ar lēnāku ātrumu, kad infūzijas reakcija ir novērsta. Jūsu ārsts var arī apsvērt, vai Jums jālieto kortikosteroīdi (piem., prednizolons vai prednizons), lai palīdzētu kontrolēt reakciju uz infūziju.

Pēc ārstēšanas ar Hemgenix

Pēc ārstēšanas ar Hemgenix Jūsu ārsts turpinās pārbaudīt Jūsu veselību. Ir **svarīgi**, lai Jūs **pārrunātu šo asins analīžu shēmu** ar savu ārstu, lai tās varētu veikt, kā nepieciešams.

Aknu enzīmi

Hemgenix izraisīs reakciju Jūsu imūnsistēmā, kas var izraisīt paaugstinātu noteiktu aknu enzīmu līmeni Jūsu asinīs, ko sauc par transamināzēm (transaminītu). Jūsu ārsts regulāri novēros aknu enzīmu līmeni, lai nodrošinātu, ka zāles darbojas tā, kā vajadzētu.

- Pirmajos 3 mēnešos, vismaz pēc Hemgenix ievadīšanas, Jums veiks asins analīzes reizi nedēļā, lai novērotu aknu enzīmu līmeni.
 - Ja Jums paaugstinās aknu enzīmu līmenis, Jums var biežāk veikt asins analīzes, lai pārbaudītu aknu enzīmu līmeni, līdz tas atgriežas normas robežās. Lai kontrolētu šīs blakusparādības, Jums, iespējams, būs jālieto arī citas zāles (kortikosteroīdus).
 - Jūsu ārsts var veikt arī papildu analīzes, lai izslēgtu citus aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās iemeslus, ja nepieciešams, konsultējoties ar ārstu, kuram ir pieredze aknu slimību ārstēšanā.
- Jūsu ārsts ik pēc trim mēnešiem, sākot no 4. mēneša, līdz vienam gadam pēc Hemgenix ievadīšanas atkārtos aknu enzīmu analīzes, lai turpinātu pārbaudīt aknu veselību. Otrajā gadā pēc Hemgenix ievadīšanas Jūsu ārsts turpinās novērot aknu enzīmu līmeni reizi pusgadā. Pēc otrā gada Jūsu ārsts pārbaudīs aknu enzīmu līmeni reizi gadā vismaz 5 gadus pēc Hemgenix ievadīšanas.

IX faktora līmenis

Jūsu ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu IX faktora līmeni, lai noskaidrotu, vai ārstēšana ar Hemgenix ir bijusi veiksmīga.

- Vismaz pirmajos 3 mēnešos pēc Hemgenix ievadīšanas Jums veiks asins analīzes reizi nedēļā, lai pārbaudītu Jūsu IX faktora līmeni.
- Jūsu ārsts ik pēc trim mēnešiem, sākot no 4. mēneša, līdz 1 gadam pēc Hemgenix ievadīšanas atkārtos šīs analīzes, lai turpinātu pārbaudīt Jūsu IX faktora līmeni. Otrajā gadā pēc Hemgenix ievadīšanas Jūsu ārsts pārbaudīs Jūsu IX faktora līmeni reizi pusgadā. Pēc tam Jūsu ārsts pārbaudīs to reizi gadā vismaz 5 gadus pēc Hemgenix ievadīšanas.
- Ja Jums paaugstināsies aknu enzīmu līmenis vai būs jālieto citas zāles (piem., kortikosteroīdi), Jums biežāk veiks asins analīzes, lai pārbaudītu IX faktora līmeni līdz brīdim, kad aknu enzīmi atgriezīsies normas robežās vai Jūs pārtrauksiet lietot papildu zāles.

Citas hemofilijas ārstēšanas izmantošana

Pēc Hemgenix lietošanas pārrunājiet ar ārstu to, vai un kad Jums jāpārtrauc Jūsu pārējā hemofilijas ārstēšana un jāizstrādā ārstēšanas plāns, kā rīkoties operācijas, traumas, asiņošanas vai jebkādu procedūru gadījumā, kas varētu palielināt asiņošanas risku. Ir ļoti svarīgi turpināt Jūsu novērošanu un ārsta vizītes, lai noteiktu, vai Jums ir nepieciešams izmantot citu ārstēšanu hemofilijas kontrolei.

Patoloģiska asins recēšana (trombemboliski notikumi)

Pēc ārstēšanas ar Hemgenix var paaugstināties IX faktora proteīna līmenis. Dažiem pacientiem tas uz laiku var paaugstināties līdz līmenim, kas pārsniedz normas robežu.

- Neparasti paaugstināts IX faktora līmenis var izraisīt patoloģisku asins recēšanu, palielinot asins recekļu veidošanās risku, piemēram, plaušās (plaušu trombembolija) vai kājas asinsvādā (vēnu vai artēriju tromboze). Šis teorētiskais risks ir zems, jo, salīdzinot ar veselām pētāmajām personām, Jums ir iedzimts recēšanas kaskādes deficīts.
- Jums var būt patoloģiskas asins recēšanas risks, ja Jums ir iepriekš pastāvošas problēmas ar sirdi un asinsvadiem (piem., anamnēzē sirds slimība (sirds un asinsvadu slimība), biezas un stīvas artērijas (arterioskleroze), augsts asinsspiediens (hipertensija)) vai ja Jums ir cukura diabēts, vai esat vecāks(-a) par 50 gadiem.

- Jūsu ārsts regulāri novēros Jūsu asinis, lai noteiktu iespējamās IX faktora līmeņa novirzes, īpaši, ja pēc Hemgenix ievadīšanas turpināsiet saņemt rutīnas IX faktora profilaksi (IX faktora aizstājterapiju) (skatīt arī 3. punktu “Kā tiek ievadīts Hemgenix”).
- Nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu, ja novērojat patoloģiskas recēšanas pazīmes, piemēram, pēkšņas sāpes krūtīs, elpas trūkumu, pēkšņu muskuļu vājumu, jutības un/vai līdzsvara zudumu, modrības samazināšanos, runas grūtības vai vienas vai abu kāju pietūkumu.

Izvairieties no asins ziedošanas un ziedošanas transplantācijai

Hemgenix aktīvā viela var īslaicīgi izdalīties ar asinīm, spermu, mātes pienu vai ķermeņa izvadītajiem produktiem – process, ko sauc par izdalīšanos (skatīt arī 2. punktu “Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte”).

Lai nodrošinātu, ka cilvēki, kuriem nav B hemofilijas, netiek pakļauti Hemgenix DNS iedarbībai Jūsu ķermeņa un/vai spermas izdalīšanās procesā, Jūs nevarēsiet ziedot asinis, spermu vai orgānus, audus un šūnas transplantācijai pēc ārstēšanas ar Hemgenix.

Imūnkompromitēti pacienti vai pacienti ar HIV vai citu infekciju

Ja Jums ir problēmas ar imūnsistēmu (esat imūnkompromitēts(-a)), tiek veikta vai tiks veikta ārstēšana, nomācot imūnsistēmu, vai Jums ir HIV vai cita jauna vai nesena infekcija, Jūsu ārsts izlems, kur Jūs varēsiet saņemt Hemgenix.

Neitralizējošas antivielas pret IX faktora proteīniem (IX faktora inhibitori)

Neitralizējošas antivielas pret IX faktora proteīniem var apturēt Hemgenix pareizu iedarbību. Jūsu ārsts var pārbaudīt, vai Jūsu asinīs nav šo antivielu, ja asiņošana netiks kontrolēta vai atkārtosies pēc Hemgenix ievadīšanas (skatīt arī 3. punktu “Kā tiks ievadīts Hemgenix”).

Atkārtota gēnu terapijas saņemšana nākotnē

Pēc Hemgenix saņemšanas Jūsu imūnsistēma izstrādās antivielas pret AAV vektora apvalku. Vēl nav zināms, vai un kādos apstākļos Hemgenix terapiju var atkārtot. Tāpat vēl nav zināms, vai un kādos apstākļos var būt iespējama citas gēnu terapijas izmantošana nākotnē.

Ar Hemgenix potenciāli saistīts ļaundabīga audzēja risks

- Hemgenix ievietosies aknu šūnās un, iespējams, var ievietoties aknu šūnu DNS vai citu ķermeņa šūnu DNS. Tā rezultātā Hemgenix var veicināt vēža risku, piemēram, aknu vēzi (hepatocelulāro karcinomu). Lai gan līdz šim klīniskajos pētījumos tam nav pierādījumu, tas joprojām ir iespējams zāļu veida dēļ. Tādēļ Jums tas ir jāpārrunā ar ārstu.
- Ja esat pacients ar iepriekš pastāvošiem hepatocelulārās karcinomas riska faktoriem (piem., Jums ir aknu fibroze (aknu rētošanās un sabiezēšana) vai B hepatīts, C hepatīts, taukainas aknas (ar alkoholu nesaistīta taukainu aknu slimība (*nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD)) vai pārmērīgi lietojat alkoholu), Jūsu ārsts regulāri (piem., reizi gadā) novēros Jūsu aknu veselību vismaz 5 gadus pēc Hemgenix ievadīšanas un veiks šādas analīzes:
 - ikgadējā aknu ultraskaņa un
 - ikgadējās asins analīzes, lai pārbaudītu tā saucamā alfa fetoproteīna līmeņa paaugstināšanos.
- Pēc ārstēšanas ar Hemgenix sagaidāms, ka Jūs iekļaus turpmākās novērošanas pētījumā, lai palīdzētu pētīt ārstēšanas ilgtermiņa drošumu 15 gadu garumā, cik labi tas turpina iedarboties, un visas blakusparādības, kas varētu būt saistītas ar ārstēšanu. Vēža gadījumā Jūsu ārsts var paņemt Jūsu vēža paraugu (biopsiju), lai pārbaudītu, vai Hemgenix nav ievietojies šūnu DNS.

Bērni un pusaudži

Hemgenix nav pētīts bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Hemgenix

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ja lietojat zāles, kas, kā zināms, bojā aknas (hepatotoksiskas zāles), Jūsu ārsts var nolemt, ka, iespējams, Jums jāpārtrauc šo zāļu lietošana, lai varētu saņemt Hemgenix.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Nav datu par Hemgenix lietošanu sievietēm ar B hemofiliju.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms Hemgenix ievadīšanas konsultējieties ar ārstu.

- Hemgenix ārstēšana nav ieteicama sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība. Pagaidām nav zināms, vai Hemgenix var droši lietot šādām pacientēm, jo ietekme uz grūtniecību un nedzimušo bērnu nav zināma.
- Hemgenix nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Nav zināms, vai šīs zāles var nodarīt kaitējumu Jūsu vēl nedzimušajam bērnam, ja tās Jums tiek ievadītas grūtniecības laikā.
- Hemgenix nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā. Nav zināms, vai šīs zāles izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Kontracepcijas lietošana un izvairīšanās no partneres grūtniecības uz noteiktu laiku

Pēc tam, kad vīriešu dzimuma pacients ir ārstēts ar Hemgenix, pacientam un visām partnerēm jāizvairās no grūtniecības 12 mēnešus. Jums jāizmanto efektīva kontracepcija (piem., barjeras kontracepcija, piemēram, prezervatīvs vai diafragma). Tas nepieciešams, lai novērstu teorētisko risku, ka IX faktora gēns no tēva ārstēšanas ar Hemgenix tiek nodots bērnam ar nezināmām sekām. Šī paša iemesla dēļ vīriešu dzimuma pacienti nedrīkst ziedot spermu. Pārrunājiet ar ārstu, kuras kontracepcijas metodes ir piemērotas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Hemgenix nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Īsi pēc Hemgenix infūzijas ir novērots pārejošs reibonis, nogurums un galvassāpes. Ja Jūs tas skar, Jums jāievēro piesardzība, līdz esat pārliecināts(-a), ka Hemgenix nelabvēlīgi neietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Pārrunājiet to ar savu ārstu.

Hemgenix satur nātriju un kāliju

- Šīs zāles satur 35,2 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 1,8 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajam.
- Šīs zāles satur kāliju mazāk par 1 mmol (39 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “kāliju nesaturošas”.

3. Kā tiek ievadīts Hemgenix

Hemgenix Jums tiks ievadīts slimnīcā saskaņā ar ārsta, kurš ir pieredzējis un apmācīts Jūsu slimības B hemofilijas ārstēšanā, norādījumiem.

Hemgenix Jums tiks ievadīts **tikai vienu reizi** ar vienu, lēnu infūziju (pilināšanu) vēnā. Parasti infūzijas veikšanai nepieciešamas 1–2 stundas.

Jūsu ārsts noteiks Jums pareizo devu, pamatojoties uz Jūsu ķermeņa masu.

Ārstēšanas ar eksogēno IX faktoru pārtraukšana

- Pēc Hemgenix infūzijas var būt nepieciešamas vairākas nedēļas, pirms parādās uzlabota asiņošanas kontrole, un pirmajās nedēļās pēc Hemgenix infūzijas Jums varbūt būs jāturpina lietot Jūsu aizstājterapija ar eksogēno IX faktoru.
- Jūsu ārsts regulāri novēros Jūsu IX faktora aktivitātes līmeni asinīs, t.i., katru nedēļu vismaz pirmos 3 mēnešus un pēc tam regulāros intervālos, un izlems, vai un kad Jums ir jāsaņem, jāsamazina, vai jāpārtrauc Jūsu eksogēnā IX faktora terapija (skatīt 2. punktu).

Ja Jums ir kādi jautājumi par Hemgenix lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Hemgenix klīniskajos pētījumos tika novērotas šādas blakusparādības.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 pacientiem):

- galvassāpes;
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs (paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis);
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs (paaugstināts aspartāminotransferāzes līmenis);
- gripai līdzīga slimība;
- paaugstināts iekaisuma marķiera C reaktīvā proteīna līmenis;
- ar infūziju saistīta reakcija (alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), reakcija infūzijas vietā, reibonis, acu nieze, ādas apsārtums (pietvīkums), sāpes vēdera augšdaļā, niezoši izsitumi (nātrene), diskomforts krūtīs un drudzis).

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 pacientiem):

- reibonis;
- slikta dūša (nelabums);
- nogurums (spēku izsīkums);
- vispārīgi slikta pašsajūta (savārgums);
- paaugstināts bilirubīna, kas ir dzeltena eritrocītu sadalīšanās viela, līmenis asinīs;
- paaugstināts kreatīnfosfokināzes, kas ir enzīms (proteīns), kas galvenokārt atrodams sirdī, smadzenēs un skeleta muskuļos, līmenis asinīs.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat arī ziņot par blakusparādībām tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Hemgenix

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai ārstiem.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma un kastītes pēc “EXP”.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonus oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pirms lietošanas atšķaidīt.

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) injekciju šķīdumu Hemgenix var uzglabāt 15 °C - 25 °C temperatūrā infūzijas maisīnā, kas ir pasargāts no gaismas, līdz 24 stundām pēc devas sagatavošanas.

Nelietot šīs zāles, ja tiek pamanītas daļiņas, duļķainība vai krāsas izmaiņas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Hemgenix satur

- Aktīvā viela ir etranakogēna dezaparvoveks. Katrs etranakogēna dezaparvoveka ml satur 1×10^{13} genoma kopijas (gk)/ml.
- Pārējās sastāvdaļas (palīgvielas) ir saharoze, polisorbāts 20, kālija hlorīds, kālija dihidrogēnfosfāts, nātrija hlorīds, nātrija hidrogēnfosfāts, sālsskābe (pH pielāgošanai), ūdens injekcijām (skatīt arī 2. punktu “Hemgenix satur nātriju un kāliju”).

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus.

Hemgenix ārējais izskats un iepakojums

Hemgenix ir koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Hemgenix ir dzidrs, bezkrāsains šķīdums.

Hemgenix tiek piegādāts flakonā, kas satur 10 ml etranakogēna dezaparvoveka.

Iepakojumā esošais kopējais flakonu skaits atbilst individuāla pacienta nepieciešamajai devai atkarībā no viņa ķermeņa masas un tas ir norādīts uz iepakojuma.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

България
МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

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

Česká republika

Malta

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Svarīgi: Pirms lietošanas, lūdzu, skatīt zāļu aprakstu (ZA).

Veicamie piesardzības pasākumi pirms zāļu ievadīšanas vai rīkošanās ar tām

Šīs zāles satur ģenētiski modificētus organismus (GMO).

Sagatavojot un ievadot etranakogēna dezaparoveku, jālieto individuālie aizsardzības līdzekļi, tostarp cimdi, aizsargbrilles, aizsargapģērbs un maskas.

Etranakogēna dezaparoveka sagatavošana pirms ievadīšanas

1. Etranakogēna dezaparoveka sagatavošanas un ievadīšanas laikā izmantojiet aseptiskas metodes.
2. Lietojiet etranakogēna dezaparoveka flakonu(-us) tikai vienu reizi (vienreizējas lietošanas flakons(-i)).
3. Pārbaudiet nepieciešamo etranakogēna dezaparoveka devu, pamatojoties uz pacienta ķermeņa masu. Katrā gatavajā iepakojumā esošais kopējais flakonu skaits atbilst devas prasībai katram individuālajam pacientam, pamatojoties uz ķermeņa masu.
4. Etranakogēna dezaparoveks pirms ievadīšanas jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.
 - Izvelciet aprēķinātās Hemgenix devas (ml) tilpumu no 500 ml infūzijas maisiņa(-iem) ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām. Izvelkamais tilpums atšķirsies atkarībā no pacienta ķermeņa masas.
 - o Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir <120 kg, izvelciet nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijai tilpumu, kas atbilst kopējai Hemgenix devai (ml) no viena 500 ml infūzijas maisiņa.
 - o Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≥120 kg, izvelciet nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām tilpumu, kas atbilst kopējai Hemgenix devai (ml) no diviem 500 ml infūzijas maisiņiem, izvelkot pusi no tilpuma no katra no diviem 500 ml infūzijas maisiņiem.
 - Pēc tam infūziju maisiņā(-os) pievienojiet nepieciešamo Hemgenix devu, lai katrā infūzijas maisiņā atkal iegūtu kopējo 500 ml tilpumu.
5. Hemgenix devu pievienojiet tieši nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumā injekcijām. Nepievienojiet Hemgenix devu infūzijas maisiņa gaisā atšķaidīšanas laikā.
6. Uzmanīgi apgrieziet otrādi infūzijas maisiņu(-us) vismaz 3 reizes, lai sajauktu šķīdumu un nodrošinātu vienmērīgu atšķaidīto zāļu izkliedi.
7. Lai izvairītos no putošanas:
 - nekratiet etranakogēna dezaparoveka flakonu(-us) un sagatavoto(-os) infūzijas maisiņu(-us);
 - nelietojiet filtra adatas etranakogēna dezaparoveka sagatavošanas laikā.

8. Lai samazinātu izšļakstīšanās un/vai aerosola veidošanās risku, infūzijas maisīgam(-iem) jābūt savienotam ar infūziju caurulītēm, kas iepriekš uzpildītas ar sterilu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.
9. Infūzijas caurulītēm, kas iepriekš uzpildītas ar sterilu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, pirms lietošanas ir jābūt pievienotām galvenajai intravenozās infūzijas līnijai, kas arī ir piepildīta ar sterilu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.
10. Lietojiet tikai nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, jo etranakogēna dezaparoveka stabilitāte nav pierādīta ar citiem šķīdumiem un atšķaidītājiem.
11. Neievadiet infūzijas veidā atšķaidīto etranakogēna dezaparoveka šķīdumu vienā un tajā pašā intravenozajā līnijā ar citām zālēm.
12. Nelietojiet centrālo līniju vai portu.

Ievadīšana

13. Atšķaidītais etranakogēna dezaparoveks pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda. Atšķaidītajam etranakogēna dezaparovekam jābūt dzidram, bezkrāsainam šķīdumam. Ja infūziju maisīnā ir redzamas daļiņas, duļķainums vai krāsas izmaiņas, nelietojiet etranakogēna dezaparoveku.
14. Lietojiet zāles pēc atšķaidīšanas, cik drīz vien iespējams. Atšķaidīto zāļu uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt zāļu apraksta 6.3. apakšpunktā norādīto.
15. Izmantojiet integrētu (līnijas) 0,2 µm filtru, kas izgatavots no poliētersulfona (PĒS).
16. Atšķaidītais etranakogēna dezaparoveka šķīdums ir jāievada perifērā vēnā, izmantojot atsevišķu intravenozās infūzijas līniju un perifēru vēnu katetru.
17. Etranakogēna dezaparoveka šķīdums ir jāievada infūzijas veidā, stingri ievērojot zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā norādīto(-os) infūzijas ātrumu(-us). Ievadīšana jāpabeidz ≤24 stundu laikā pēc devas sagatavošanas (skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu).
18. Pēc tam, kad infūzijas veidā ir ievadīts viss infūzijas maisīna(-u) saturs, infūzijas līnija ir jāizskalo tādā pašā infūzijas ātrumā ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām, lai nodrošinātu, ka tiek ievadīts viss etranakogēna dezaparoveks.

Nejaušas iedarbības gadījumā veicamie pasākumi

Nejaušas iedarbības gadījumā jāievēro vietējie norādījumi par farmaceitiskajiem atkritumiem.

- Ja notikusi nejauša iedarbība uz acīm, nekavējoties skalojiet acis ar ūdeni vismaz 15 minūtes. Nelietojiet spirta šķīdumu.
- Ja notikusi nejauša ar adatas dūrienu saistīta iedarbība, veiciniet brūces asiņošanu un kārtīgi nomazgājiet injekcijas vietu ar ziepēm un ūdeni.
- Ja notikusi nejauša iedarbība uz ādas, skartā zona rūpīgi jāmazgā ar ziepēm un ūdeni vismaz 15 minūtes. Nelietojiet spirta šķīdumu.
- Nejaušas ieelpošanas gadījumā pārvietojiet personu svaigā gaisā.
- Nejaušas iekšķīgas iedarbības gadījumā kārtīgi izskalojiet muti ar ūdeni.
- Visos gadījumos vērsieties pēc medicīniskās palīdzības.

Darba virsmas un materiāli, kas potenciāli bijuši saskarē ar etranakogēna dezaparoveku, pēc lietošanas ir jādezinficē ar atbilstošu dezinfekcijas līdzekli ar virucidālu aktivitāti (piem., tādu hloru izdalošu dezinfekcijas līdzekli kā hipohlorītu, kas satur 0,1 % pieejamā hlora (1000 ppm)).

Veicamie piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanai

Nelietotās zāles un vienreizlietojamie materiāli, kas var būt bijuši saskarē ar Hemgenix (šķidrie un cietie atkritumi), jāiznīcina saskaņā ar vietējām vadlīnijām par farmaceitiskajiem atkritumiem. Tomēr risks, kas nejaušas Hemgenix iedarbības gadījumā var radīt nelabvēlīgu ietekmi uz cilvēku veselību, kā arī vides riski tiek uzskatīti par nenožīmīgiem.

Aprūpētāji ir jāinformē par pareizu rīkošanos ar atkritumiem, kas radušies no piesārņotām medicīniskajām palīģierīcēm Hemgenix lietošanas laikā.

Darba virsmas un materiāli, kas potenciāli bijuši saskarē ar etranakogēna dezaparoveku, pēc lietošanas ir jādezinficē ar atbilstošu dezinfekcijas līdzekli ar virucidālu aktivitāti (piem., tādu hloru izdalošu dezinfekcijas līdzekli kā hipohlorītu, kas satur 0,1 % pieejamā hlora (1000 ppm)) un pēc tam, ja iespējams, jāveic autoklavēšana.

