

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversa.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Hemgenix 1 x 10¹³ kopji tal-ġenoma/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Etranacogene dezaparvovec huwa prodott mediċinali ta' terapija tal-ġeni li jesprimi l-Fattur IX tal-koagulazzjoni tal-bniedem. Huwa vettur ibbażat fuq serotip 5 ta' virus assoċjat mal-adenovirus rikombinanti li ma jirreplikax (AAV5) u li fih cDNA ottimizzata bil-kodon tal-ġene tal-varjant R338L tal-Fattur IX tal-koagulazzjoni umana (FIX-Padua) taħt il-kontroll ta' promotur speċifiku għall-fwied (LP1). Etranacogene dezaparvovec huwa magħmul f'ċelluli tal-insetti bl-użu tat-teknoloġija ta' DNA rikombinanti.

2.2 Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

Kull mL ta' etranacogene dezaparvovec fih 1 x 10¹³ kopji tal-ġenoma (gc).

Kull kunjett fih volum estrattabbli ta' 10 mL ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, li fih total ta' 1 x 10¹⁴ kopji tal-ġenoma.

In-numru totali ta' kunjetti f'kull pakkett jikkorrispondi għad-dożaġġ meħtieġ għall-pazjent individwali, skont il-piż tal-ġisem tal-pazjent (ara sezzjonijiet 4.2 u 6.5).

Eċċipjent b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 35.2 mg sodium f'kull kunjett (3.52 mg/mL).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili)

Soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Hemgenix huwa indikat għat-trattament ta' Emofilja B severa u moderatament severa (nuqqas kongenitali tal-Fattur IX) f'pazjenti adulti mingħajr storja medika ta' inibituri tal-Fattur IX.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbada taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fit-trattament tal-Emofilja u/jew disturbi ta' tnixxijiet anormali ta' demm. Dan il-prodott mediċinali għandu jingħata f'ambjent

fejn ikun hemm disponibbli immedjatement il-persunal u t-tagħmir biex jittrattaw reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Hemgenix għandu jingħata biss lil pazjenti li jkunu wrew nuqqas ta' inibituri tal-Fattur IX. F'każ ta' riżultat pożittiv għat-test għall-inibituri tal-Fattur IX, għandu jsir test mill-ġdid fi żmien madwar ġimagħtejn. Jekk ir-riżultati kemm tat-test inizjali kif ukoll tat-test mill-ġdid ikunu pożittivi, il-pazjent m'għandux jirċievi Hemgenix.

Barra minn hekk, qabel l-għoti ta' Hemgenix, għandu jsir ittestjar tal-linja bażi tas-saħħa tal-fwied u valutazzjoni tat-titru ta' antikorpi newtralizzanti kontra AAV5 eżistenti minn qabel; ara sezzjoni 4.4.

Požoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Hemgenix hija doża waħda ta' 2×10^{13} gc/kg piż tal-ġisem li tikkorrispondi għal 2 mL/kg piż tal-ġisem, mogħtija bħala infużjoni ġol-vini wara dilwizzjoni b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) (ara sezzjoni 4.2 hawn taħt u sezzjoni 6.6).

Hemgenix jista' jingħata darba biss.

Twagħqif tal-profilassi bil-Fattur IX uman eżoġenu

Il-bidu tal-effett wara t-trattament b'etranacogene dezaparvovec jista' jsehh fi żmien diversi ġimgħat wara d-doża (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, jista' jkun meħtieġ appoġġ emostatiku b'Fattur IX uman eżoġenu matul l-ewwel ġimgħat wara l-infużjoni ta' etranacogene dezaparvovec biex tingħata kopertura suffiċjenti tal-Fattur IX għall-ewwel jiem ta' wara t-trattament. Monitoraġġ tal-attività tal-Fattur IX (eż. kull ġimgħa għal 3 xhur) huwa rakkomandat wara d-doża biex jiġi segwit ir-rispons tal-pazjent għal etranacogene dezaparvovec.

Meta jintuża assaġġ in vitro tat-tagħqid fi stadju wieħed ibbażat fuq il-hin ta' tromboplastin parzjali attiv (aPTT) għad-determinazzjoni tal-attività tal-Fattur IX fil-kampjuni tad-demm tal-pazjenti, ir-riżultati tal-attività tal-Fattur IX fil-plażma jistgħu jiġu affettwati kemm mit-tip ta' reaġent tal-aPTT kif ukoll mill-istandard ta' referenza użat fl-assaġġ. Huwa importanti li dan jiġi kkunsidrat b'mod partikolari f'każ ta' bidla fil-laboratorju u/jew ir-reagenti użati fl-assaġġ (ara sezzjoni 4.4). Għalhekk huwa rakkomandat li jintużaw l-istess assaġġ u reagenti biex tiġi mmonitorjata l-attività tal-Fattur IX maż-żmien.

F'każ li ż-żidiet fil-livelli ta' attività tal-Fattur IX ma jintlaħqux, jonqsu jew il-ħruġ ta' demm ma jkunx ikkontrollat jew jerga jsehh, huwa rakkomandat li jsir ittestjar ta' wara d-doża għal inibituri tal-Fattur IX flimkien ma' ttestjar tal-attività tal-Fattur IX.

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni anzjana

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani. Id-data disponibbli f'pazjenti li għandhom età ta' 65 sena u aktar hija limitata (ara sezzjoni 5.1).

Indeboliment tal-kliewi

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti bi kwalunkwe livell ta' indeboliment tal-kliewi.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' etranacogene dezaparvovec f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi u mard tal-kliewi tal-aħħar stadju ma ġewx studjati (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'mard tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' etranacogene dezaparvovec f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied, inkluż ċirrozi, fibrozi tal-fwied avvanzata jew Epatite B u C mhux ikkontrollata, ma ġewx studjati. Etranacogene dezaparvovec huwa kontraindikant f'pazjenti b'infezzjonijiet epatiċi kroniċi akuti jew mhux ikkontrollati, jew f'pazjenti b'fibrozi tal-fwied avvanzata magħrufa jew ċirrozi (ara sezzjoni 4.3). Dan il-prodott mediċinali mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'disturbi tal-fwied sinifikanti oħra (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Pazjenti b'HIV

Mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti pożittivi għall-HIV. Id-data disponibbli f'pazjenti b'infezzjoni kkontrollata tal-HIV hija limitata.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' etranacogene dezaparvovec fi tfal b'età minn 0 sa 18-il sena ma ġewx studjati. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Hemgenix jingħata bħala infużjoni ta' doża waħda ġol-vini wara d-dilwizzjoni tad-doża meħtieġa b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni. Etranacogene dezaparvovec m'għandux jingħata bħala doża push jew bolus ġol-vini.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Rata tal-infużjoni

Il-prodott dilwit għandu jingħata b'rata ta' infużjoni kostanti ta' 500 mL/siegħa (8 mL/min).

- F'każ ta' reazzjoni għall-infużjoni waqt l-għoti, ir-rata tal-infużjoni għandha titnaqqas jew titwaqqaf biex tiġi żgurata t-tollerabilità tal-pazjent. Jekk l-infużjoni titwaqqaf, tista' terġa' tinbeda b'rata aktar bil-mod meta r-reazzjoni għall-infużjoni tkun issolviet (ara sezzjoni 4.4).
- Jekk ikun meħtieġ li r-rata ta' infużjoni titnaqqas, jew l-infużjoni titwaqqaf u terġa' tinbeda, is-soluzzjoni ta' etranacogene dezaparvovec għandha tiġi infuża fiż-żmien tal-ħajja tal-ħżin tal-etranacogene dezaparvovec dilwit, jiġifieri fi żmien 24 siegħa wara l-preparazzjoni tad-doża (ara sezzjoni 6.3).

Għal istruzzjonijiet dettaljati dwar il-preparazzjoni, l-immanigġjar, il-miżuri li għandhom jittieħdu f'każ ta' esponiment aċċidentali u r-rimi ta' Hemgenix, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Infezzjonijiet attivi, jew akuti jew kroniċi mhux ikkontrollati.
- Pazjenti b'fibrozi avvanzata magħrufa tal-fwied, jew ċirrozi (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Bidu ta' trattament b'Hemgenix

Pazjenti b'antikorpi preeżistenti għall-kapsid tal-vettur AAV5

Qabel it-trattament b'Hemgenix, il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati għat-titru ta' antikorpi kontra AAV5 newtralizzanti preeżistenti.

Antikorpi newtralizzanti kontra l-AAV5 preeżistenti oghla minn titru ta' 1:898, ibbażat fuq l-assaġg tal-antikorp newtralizzanti kontra l-AAV5 b'firxa estiża tal-kejl (ekwivalenti għat-titru ta' 1:678 ibbażat fuq l-assaġg tal-istudju kliniku preċedenti), jistgħu jimpedixxu l-espressjoni tat-transġeni fil-livelli terapewtiċi mixtieqa u b'hekk inaqqsu l-effikaċja tat-terapija b'Hemgenix (ara sezzjoni 5.1).

Hemm *data* limitata f'pazjenti b'antikorpi newtralizzanti kontra l-AAV5 oghla minn 1:898 (ekwivalenti għat-titru ta' 1:678 ibbażat fuq l-assaġg tal-istudju kliniku). Fl-istudji kliniċi b'etranacogene dezaparvovec, f'pazjent wieħed b'titru ta' antikorpi newtralizzanti kontra l-AAV5 preeżistenti ta' 1:3212 (ittestjat bl-użu tal-assaġg tal-istudju kliniku, ekwivalenti għal titru ta' 1:4417 ibbażat fuq l-assaġg tal-antikorp newtralizzanti kontra l-AAV5 b'firxa estiża tal-kejl), ma għet osservata l-ebda espressjoni tal-Fattur IX u kien meħtieġ li terġa' tinbeda l-profilassi b'Fattur IX eżoġenu (ara sezzjoni 5.1).

Fl-istudji kliniċi b'etranacogene dezaparvovec, għas-sottogrupp ta' pazjenti b'antikorpi newtralizzanti kontra l-AAV5 preeżistenti traċċabbli sa titru ta' 1:678 (ittestjati bl-użu tal-assaġg tal-istudju kliniku, ekwivalenti għal titru ta' 1:898 ibbażat fuq l-assaġg tal-antikorp newtralizzanti kontra l-AAV5 b'firxa estiża tal-kejl), il-livelli medji tal-attività tal-Fattur IX kienu fl-istess medda iżda numerikament aktar baxxi meta mqabbla ma' dawk tas-sottogrupp ta' pazjenti mingħajr antikorpi newtralizzanti kontra l-AAV5 preeżistenti. Madankollu, iż-żewġ gruppi ta' pazjenti, dawk b'antikorpi newtralizzanti kontra l-AAV5 preeżistenti traċċabbli u dawk mingħajrhom, urew protezzjoni emostatika mtejbja meta mqabbla mat-terapija standard ta' profilassi bil-Fattur IX wara l-ġhoti ta' etranacogene dezaparvovec (ara sezzjoni 5.1).

Funzjoni epatika fil-linja bażi

Qabel it-trattament b'Hemgenix, għandhom jiġu evalwati t-transaminases tal-fwied tal-pazjent u għandu jsir ultrasound tal-fwied u elastografija. Dan jinkludi:

- Ittestjar tal-enzimi (alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP) u bilirubina totali). Għandhom jinkisbu r-riżultati ta' test tal-ALT li jkun sar mhux aktar tard minn 3 xhur qabel it-trattament, u l-ittestjar tal-ALT għandu jiġi ripetut mill-inqas darba qabel l-ġhoti ta' Hemgenix biex tiġi stabbilita l-linja bażi tal-ALT tal-pazjent.
- Valutazzjoni abbażi ta' ultrasound u elastografija tal-fwied miksuba mhux aktar tard minn 6 xhur qabel l-ġhoti ta' Hemgenix.

Fil-każ ta' anormalitajiet tal-fwied radjoloġiċi u/jew żidiet sostnuti fl-enzimi tal-fwied, hija rakkomandata kunsiderazzjoni ta' konsultazzjoni ma' epatoloġista sabiex tiġi vvalutata l-eleġibbiltà għall-ġhoti ta' Hemgenix (ara l-informazzjoni dwar il-funzjoni epatika u l-monitoraġġ tal-Fattur IX hawn taht).

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni - Matul jew ftit wara l-infużjoni ta' Hemgenix

Reazzjonijiet għall-infużjoni, inklużi reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva u anafilassi, huma possibbli (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet ta' infużjoni tul il-perjodu tal-infużjoni u mill-inqas għal 3 sigħat wara li tintemm l-infużjoni.

Ir-rata tal-infużjoni rakkomandata pprovduta f'sezzjoni 4.2 għandha tiġi rispettata mill-qrib biex tiġi żgurata t-tollerabilità tal-pazjent.

F'każ ta' suspett ta' reazzjoni għall-infużjoni, l-infużjoni jeħtieġ li titnaqqas jew titwaqqaf (ara sezzjoni 4.2). Abbażi tal-ġudizzju kliniku, jista' jiġi kkunsidrat trattament pereżempju b'kortikosteroidi jew antistamina għall-immaniġġjar ta' reazzjoni tal-infużjoni.

Monitoraġġ wara t-trattament b'Hemgenix

Epatotossicità

L-ġhoti ġol-vini ta' vettur AAV immirat lejn il-fwied jista' potenzjalment iwassal għal żidiet fit-transaminases tal-fwied (transaminite). Huwa mahsub li t-transaminite tirriżulta minhabba hsara medjata mis-sistema immunitarja li sseħh f'epatoċiti trasdotti u tista' tnaqqas l-effikaċja terapewtika

tat-terapija tal-ġeni.

Fi studji kliniċi b'etranacogene dezaparvovec, ġew osservati żidiet temporanji, bla sintomi, u b'mod predominanti hfief tat-transaminases tal-fwied, l-aktar ta' spiss fl-ewwel 3 xhur wara l-ġhoti ta' etranacogene dezaparvovec. Dawn iż-żidiet fit-transaminases kienu riżolti jew b'mod spontanju jew bit-trattament bil-kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.8).

Biex jitnaqqas ir-riskju ta' epatotossicità potenzjali, it-transaminases tal-fwied tal-pazjent għandhom jiġu evalwati u għandhom isiru ultrasound u elastografija tal-fwied qabel it-trattament (ara sezzjoni 4.2). Wara l-ġhoti ta' Hemgenix, it-transaminases għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, eż. darba fil-ġimgħa għal mill-inqas 3 xhur. Għandu jiġi kkunsidrat kors ta' kortikosteroidi bi tnaqqis gradwali fil-każ ta' żieda fl-ALT għal aktar mill-ogħla limitu tan-normal jew għad-doppju tal-livelli tal-linja bażi tal-pazjent, flimkien ma' eżamijiet tal-attività tal-Fattur IX uman (ara sezzjoni 4.4 "Il-funzjoni tal-fwied u monitoraġġ tal-Fattur IX"). Huwa rakkomandat monitoraġġ ta' segwitu fuq bażi regolari tat-transaminases fil-pazjenti kollha li żviluppaw żidiet fl-enzimi tal-fwied sakemm l-enzimi tal-fwied jergħu lura għall-valuri tal-linja bażi.

Is-sigurtà ta' etranacogene dezaparvovec f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied, inkluż ċirrozi, fibrozi severa tal-fwied (eż. li jissuggerixxi jew ugwali għal METAVIR [Meta-analiżi ta' Data Istoloġika f'Epatite Virali] fi Stadju 3 tal-marda jew punteġġ tal-elastografija tal-fwied (FibroScan) ta' ≥ 9 kPa), jew Epatite B u C mhux ikkontrollata, ma ġewx studjati (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2).

Assaġġi tal-Fattur IX

Ir-riżultati tat-testijiet tal-attività ta' Fattur IX ikunu aktar baxxi jekk jiġu mkejla b'assaġġ ta' substrat kromoġeniku (CSA, chromogenic substrate assay) meta mqabbel mal-assaġġ ta' tagħqid ta' stadju wiehed (OSA, one-stage clotting assay).

Fi studji kliniċi, l-attività ta' Fattur IX wara d-doża mkejla b'CSA rriżultat f'valuri aktar baxxi u l-proporzjon medju tal-attività ta' Fattur IX għal CSA mqabbel ma' OSA kien ivarja minn 0.408 sa 0.547 (ara sezzjoni 5.1).

Il-funzjoni tal-fwied u monitoraġġ tal-Fattur IX

Fl-ewwel 3 xhur wara l-ġhoti ta' Hemgenix, l-iskop tal-monitoraġġ tal-fwied u tal-Fattur IX huwa li jinstabu żidiet fl-ALT, li jistgħu jkunu akkumpanjati minn tnaqqis fl-attività tal-Fattur IX u jistgħu jindikaw il-htieġa li jinbeda trattament bil-kortikosteroidi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Wara l-ewwel 3 xhur ta' ġhoti, il-monitoraġġ tal-fwied u tal-Fattur IX huwa maħsub biex b'mod regolari jevalwa s-saħħa tal-fwied u r-riskju ta' emorraġija, rispettivament.

Qabel l-ġhoti ta' Hemgenix, għandha tinkiseb valutazzjoni tal-linja bażi tas-saħħa tal-fwied (inklużi testijiet tal-funzjoni tal-fwied fi żmien 3 xhur u valutazzjoni riċenti tal-fibrozi bl-użu jew ta' tagħmir għal immaġnijiet, bħal elastografija bl-ultrasound, jew valutazzjonijiet tal-laboratorju, f'perjodu ta' 6 xhur). Ikkunsidra li jinkisbu tal-anqas żewġ riżultati ta' kejl tal-ALT qabel l-ġhoti, jew uża medja tal-kejl preċedenti tal-ALT (pereżempju fi żmien 4 xhur) biex tiġi stabbilita l-linja bażi tal-ALT tal-pazjent. Huwa rrakkomandat li l-funzjoni tal-fwied tiġi evalwata permezz ta' approċċ multidixxiplinarju bl-involvement ta' epatologu biex il-monitoraġġ jiġi aġġustat bl-aħjar mod għall-kundizzjoni individwali tal-pazjent.

Huwa rrakkomandat (fejn possibbli) li jintuża l-istess laboratorju għall-ittestjar tal-fwied fil-linja bażi u l-monitoraġġ maż-żmien, b'mod partikolari matul il-perjodu ta' żmien għat-tehid tad-deċiżjonijiet dwar it-trattament bil-kortikosteroidi, biex jiġi minimizzat l-impatt tal-varjabbiltà bejn il-laboratorji.

Wara l-ġhoti, il-livelli tal-attività tal-ALT u tal-Fattur IX tal-pazjent għandhom jiġu mmonitorjati skont it-Tabella 1. Bħala assistenza fl-interpretazzjoni tar-riżultati tal-ALT, il-monitoraġġ tal-ALT għandu jkun akkumpanjat minn monitoraġġ tal-AST u l-creatine phosphokinase (CPK) biex jgħinu jiġu esklużi kawżi alternattivi għal żidiet fl-ALT (inklużi prodotti mediċinali jew aġenti potenzjalment epatotossiċi, konsum tal-alkoħol, jew eżerċizzju qawwi). Abbażi taż-żidiet fl-ALT tal-pazjent, jista' jkun indikat trattament bil-kortikosteroidi (ara Kors tal-kortikosteroidi). Huwa rrakkomandat monitoraġġ ta' kull ġimgħa, u kif indikat klinikament, waqt it-tnaqqis gradwali fid-doża tal-

kortikosteroidi.

It-tobba inkarigati bit-trattament għandhom jiżguraw id-disponibbiltà tal-pazjenti għal monitoraġġ frekwenti tal-parametri tal-laboratorju tal-fwied u l-attività tal-Fattur IX wara l-ghoti.

Tabella 1: Il-funzjoni tal-fwied u monitoraġġ tal-attività ta' Fattur IX

	Kejl	Perjodu ta' żmien	Frekwenza tal-monitoraġġ ^a
Qabel l-ghoti	Testijiet tal-funzjoni tal-fwied	Fi żmien 3 xhur qabel l-infuzjoni	Kejl tal-linja bażi
	Valutazzjoni riċenti tal-fibrozi	Fi żmien 6 xhur qabel l-infuzjoni	
Wara l-ghoti	Attività ta' ALT ^b u Fattur IX	L-ewwel 3 xhur	Kull ġimgha
		Xahar 4 sa 12 (Sena 1)	Kull 3 xhur
		Sena 2	- Kull 6 xhur għal pazjenti b'livelli ta' attività tal-Fattur IX > 5 IU/dL (ara l-assaġġi tal-Fattur IX) - Ikkunsidra monitoraġġ aktar frekwenti f'pazjenti b'livelli ta' attività tal-Fattur IX ≤ 5 IU/dL u kkunsidra l-istabbiltà tal-livelli tal-Fattur IX u l-evidenza ta' emorraġija.
		Wara Sena 2	- Kull 12 xhur għal pazjenti b'livelli ta' attività tal-Fattur IX > 5 IU/dL (ara l-assaġġi tal-Fattur IX) - Ikkunsidra monitoraġġ aktar frekwenti f'pazjenti b'livelli ta' attività tal-Fattur IX ≤ 5 IU/dL u kkunsidra l-istabbiltà tal-livelli tal-Fattur IX u l-evidenza ta' emorraġija.

^a Huwa rrakkomandat monitoraġġ ta' kull ġimgha, jew kif indikat klinikament, waqt it-tnaqqis fid-doża tal-kortikosteroidi. L-aġġustament tal-frekwenza tal-monitoraġġ jista' jiġi indikat ukoll skont is-sitwazzjoni individwali.

^b Il-monitoraġġ tal-ALT għandu jkun akkumpanjat minn monitoraġġ tal-AST u s-CPK biex jiġu esklużi kawżi alternattivi għal żidiet fl-ALT (inklużi prodotti mediċinali jew aġenti potenzjalment epatotossici, konsum tal-alkohol, jew eżerċizzju qawwi).

Jekk pazjent jerga' lura għall-użu profilattiku ta' konċentrati tal-Fattur IX/aġenti emostatiċi għal kontroll emostatiku, ikkunsidra li ssegwi l-monitoraġġ u l-ġestjoni b'mod konsistenti mal-istruzzjonijiet għal dawk l-aġenti. Kontroll annwali tas-saħħa għandu jinkludi t-testijiet tal-funzjoni tal-fwied.

Kors ta' kortikosteroidi

Se jsehh rispons immunitarju għall-proteina tal-kapsid ta' AAV5 wara l-ghoti ta' etranacogene dezaparvovec. Dan jista' f'xi każijiet iwassal għal żieda fit-transaminases tal-fwied (transaminite) (ara hawn fuq u sezzjoni 4.8). F'każ ta' livelli elevati ta' ALT 'il fuq mil-limitu ta' fuq tan-normal jew irduppar tal-linja bażi tal-pazjent fl-ewwel 3 xhur wara d-doża, għandu jiġi kkunsidrat trattament ta' kortikosteroidi biex inaqqas ir-rispons immunitarju, eż. jinbeda 60 mg/jum prednisolone jew prednisone (ara Tabella 2).

Huwa rrakkomandat ukoll li jiġu evalwati kawżi alternattivi possibbli għaż-żieda fl-ALT inkluż l-ghoti ta' prodotti mediċinali jew aġenti potenzjalment epatotossiċi, il-konsum ta' alkoħol, jew eżerċizzju qawwi. Għandu jiġi kkunsidrat l-ittestjar mill-ġdid tal-livelli tal-ALT fi żmien 24 sa 48 siegħa u, jekk indikat klinikament, it-twettiq ta' testijiet addizzjonali biex jiġu esklużi etjoloġiji alternattivi.

Tabella 2. Trattament rakkomandat bi prednisolone b'reazzjoni għal żidiet fl-ALT:

Kronoloġija	Doża orali ta' prednisolone (mg/jum)*
Ġimgħa 1	60
Ġimgħa 2	40
Ġimgħa 3	30
Ġimgħa 4	30
Doża ta' manutenzjoni sakemm il-livell tal-ALT jerga' lura għal-livell tal-linja bażi	20
Naqqas id-doża b'mod gradwali wara li jkun intlaħaq il-livell tal-linja bażi	Naqqas id-doża ta' kuljum b'5 mg/ġimgħa

*Jistgħu jintużaw ukoll prodotti mediċinali ekwivalenti għal prednisolone. Jistgħu jiġi kkunsidrati wkoll kors immunosoppressiv kombinat jew l-użu ta' terapija immunosoppressiva oħra f'każ li t-trattament bi prednisolone ma jirnexxi jew ikun kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5). Huwa rrakkomandat ukoll li tiġi stabbilita konsultazzjoni multidixxiplinarja li tinvolvi epatologu, biex l-alternattiva għall-kortikosteroidi u l-monitoraġġ jiġu aġġustati bl-aħjar mod għall-kundizzjoni individwali tal-pazjent.

Riskju ta' avvenimenti tromboemboliċi

Meta mqabbla mal-popolazzjoni ġenerali, il-pazjenti bl-Emofilja B għandhom tnaqqis fil-potenzjal għal avvenimenti tromboemboliċi (eż. tromboemboliżmu pulmonari jew trombozi f'vina profonda) minhabba nuqqas konġenitali fil-kaskata tat-tagħqid. It-taffija tas-sintomi tal-Emofilja B billi terġa' titreġġa' lura l-attività tal-Fattur IX tista' tesponi lill-pazjenti għar-riskju potenzjali ta' tromboemboliżmu, kif osservat fil-popolazzjoni ġenerali mhux emofilika.

F'pazjenti b'Emofilja B b'fatturi ta' riskju preeżistenti għal avvenimenti tromboemboliċi, bħal storja medika ta' mard kardjovaskulari jew kardjometaġboliku, arterjosklerożi, pressjoni għolja, dijabete, età avvanzata, ir-riskju potenzjali ta' tromboġenicità jista' jkun ogħla.

Fl-istudji kliniċi b'etranacogene dezaparvovec, ma ġewx irrappurtati avvenimenti tromboemboliċi relatati mat-trattament (ara sezzjoni 5.1). Barra minn hekk, ma ġie osservat l-ebda livell ta' attività suprafizjoloġika tal-Fattur IX.

Miżuri kontraċettivi fir-rigward tat-tixrid tad-DNA transġene fis-semen

Il-pazjenti rġiel għandhom jiġu infurmati dwar il-htieġa ta' miżuri kontraċettivi għalihom jew għas-sieħba tagħhom li jistgħu joħorġu tqal (ara sezzjoni 4.6).

Donazzjoni ta' demm, organi, tessuti u ċelloli

Pazjenti ttrattati b'Hemgenix m'għandhomx jagħtu demm, organi, tessuti u ċelloli għat-trapjant. Din l-informazzjoni hija pprovduta fil-Kard tal-Pazjent li għandha tingħata lill-pazjent wara t-trattament.

Pazjenti immunokompromessi

Ma għe rreġistrat l-ebda pazjent immunokompromess, inkluż pazjenti li kienu qed jiehdu trattament immunosoppressiv fi żmien 30 jum qabel l-infużjoni ta' etranacogene dezaparvovec, fl-istudji kliniċi b'etranacogene dezaparvovec Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dan il-prodott mediċinali f'dawn il-pazjenti ma għewx determinati. L-użu f'pazjenti immunokompromessi huwa bbażat fuq il-għudizzju tal-professjonist tal-kura tas-saħħa, b'kunsiderazzjoni tas-saħħa ġenerali tal-pazjent u l-potenzjal għall-użu ta' kortikosteroidi wara t-trattament b'etranacogene dezaparvovec.

Pazjenti pożittivi għall-HIV

Hemm *data* klinika limitata disponibbli f'pazjenti b'infezzjoni kkontrollata tal-HIV ittrattati b'etranacogene dezaparvovec (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti b'infezzjoni tal-HIV mhux ikkontrollata b'terapija antivirali, kif muri minn għadd ta' $CD4+ \leq 200/\mu L$, ma għewx determinati fl-istudji kliniċi b'etranacogene dezaparvovec (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti b'infezzjonijiet kroniċi attivi jew mhux ikkontrollati

M'hemm l-ebda esperjenza klinika bl-għoti ta' etranacogene dezaparvovec f'pazjenti b'infezzjonijiet akuti (bħal infezzjonijiet respiratorji akuti jew epatite akuta) jew infezzjonijiet kroniċi mhux ikkontrollati (bħal Epatite B kronika attiva). Huwa possibbli li tali infezzjonijiet akuti jew mhux ikkontrollati jistgħu jaffettwaw ir-rispons għal Hemgenix u jnaqqsu l-effikaċja tiegħu u/jew jikkawżaw reazzjonijiet avversi. F'pazjenti b'infezzjonijiet bħal dawn, it-trattament b'Hemgenix huwa kontraindikant (ara sezzjoni 4.3).

Jekk ikun hemm sinjali jew sintomi ta' infezzjonijiet attivi kroniċi akuti jew mhux ikkontrollati, it-trattament b'Hemgenix għandu jiġi pospost sakemm l-infezzjoni tkun solvuta jew tiġi kkontrollata.

Pazjenti b'inibituri tal-Fattur IX, Monitoraġġ għall-iżvilupp ta' inibituri tal-Fattur IX

M'hemm l-ebda esperjenza klinika bl-għoti ta' etranacogene dezaparvovec f'pazjenti li għandhom jew kellhom inibituri tal-Fattur IX. Mhux magħruf jekk tali inibituri preeżistenti tal-Fattur IX jistgħux jaffettwaw, jew sa liema punt jistgħu jaffettwaw, is-sigurtà jew l-effikaċja ta' Hemgenix. F'pazjenti bi storja medika ta' inibituri tal-Fattur IX, it-trattament b'Hemgenix mhuwiex indikat (ara sezzjoni 4.1).

Fl-istudji kliniċi b'etranacogene dezaparvovec, il-pazjenti ma kellhom l-ebda inibitur tal-Fattur IX li seta' jinsab fil-linja bażi, u l-formazzjoni ta' inibituri għal etranacogene dezaparvovec ma kinitx osservata wara t-trattament (ara sezzjoni 5.1).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati permezz ta' osservazzjonijiet kliniċi xierqa u testijiet tal-laboratorju għall-iżvilupp ta' inibituri għall-Fattur IX wara l-għoti ta' Hemgenix.

L-użu ta' konċentrati tal-Fattur IX jew aġenti emostatiċi wara trattament b'etranacogene dezaparvovec

Wara l-għoti ta' etranacogene dezaparvovec:

- Jistgħu jintużaw konċentrati/aġenti emostatiċi tal-Fattur IX f'każ ta' proċeduri invażivi, kirurġija, trawma, jew emorraġija, bi qbil mal-linji gwida attwali tat-trattament għall-immaniġġjar tal-Emofilja, u abbażi tal-livelli attwali tal-attività tal-Fattur IX tal-pazjent.
- Jekk il-livelli ta' attività tal-Fattur IX tal-pazjent huma b'mod konsistenti taħt 5 IU/dL u l-pazjent esperjenza episodji rikorrenti ta' emorraġija spontanja, it-tobba għandhom jikkunsidraw l-użu ta' konċentrati ta' Fattur IX biex jimminimizzaw episodji bħal dawn, bi qbil mal-linji gwida attwali tat-trattament għall-immaniġġjar tal-Emofilja. Il-ġogi fil-mira għandhom jiġu ttrattati skont il-linji gwida rilevanti tat-trattament.

Trattament ripetut u impatt għal terapiji ohra medjati minn AAV

Għadu mhux magħruf jekk tistax tiġi ripetuta, jew taht liema kundizzjonijiet, it-terapija b'Hemgenix, u sa liema punt l-antikorpi endoġeni ta' reazzjoni inkroċjata żviluppati jistgħu jinteraġixxu mal-kapsidu ta' vettri AAV użati minn terapiji tal-ġeni oħra, b'impatt potenzjali fuq l-effikaċja tat-trattament tagħhom (ara sezzjoni 4.4 aktar hawn fuq).

Riskju ta' tumuri malinni b'riżultat tal-integrazzjoni tal-vettur

Saret analiżi tas-sit tal-integrazzjoni fuq kampjuni tal-fwied minn pazjent wieħed ittrattat b'Hemgenix fl-istudji kliniċi. Ingabru kampjuni għal sena wara d-doża. Ġiet osservata l-integrazzjoni tal-vettur f'DNA ġenomika tal-bniedem fil-kampjuni kollha.

Ir-rilevanza klinika ta' avvenimenti ta' integrazzjoni individwali mhijiex magħrufa sa issa, iżda huwa rikonoxxut li l-integrazzjoni individwali fil-ġenoma tal-bniedem tista' potenzjalment tikkontribwixxi għal riskju ta' tumuri malinni.

Fl-istudji kliniċi, ma ġewx identifikati tumuri malinni b'rabta ma' trattament b'etranacogene dezaparvovec (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.3). Fil-każ li jsehh tumor malinn, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jiġi kkuntattjat mill-professjonist tal-kura tas-saħħa li qed jagħti t-trattament biex jinksibu struzzjonijiet dwar il-ġbir ta' kampjuni tal-pazjent għal eżami potenzjali tal-integrazzjoni tal-vettur u analiżi tas-sit tal-integrazzjoni.

Huwa rrakkomandat li pazienti b'fatturi ta' riskju preeżistenti għal karċinoma epatoċellulari (bħal fibrozi tal-fwied, mard tal-epatite C jew B, mard tal-fwied xaħmi mhux alkoħoliku) isirulhom skriningi regolari ta' ultrasound tal-fwied u jiġu mmonitorjati regolarment għal żidiet fl-alpha-fetoprotein (AFP) (eż. kull sena) għal mill-inqas 5 snin wara l-għoti ta' Hemgenix (ara wkoll sezzjoni 4.3).

Segwitu fit-tul

Il-pazjenti huma mistennija li jiġu rreġistrati fi studju ta' segwitu biex il-pazjenti bl-Emofilja jiġu segwiti għal 15-il sena, biex is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul tat-terapija tal-ġeni Hemgenix jiġu sostanzjati.

Kontenut ta' sodium u potassium

Dan il-prodott mediċinali fih 35.2 mg sodium f'kull kunjett, ekwivalenti għal 1.8% tal-ammont massimu rrakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Dan il-prodott mediċinali fih ammont ta' potassium, anqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hieles mill-potassium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Qabel l-għoti ta' etranacogene dezaparvovec, il-prodotti mediċinali eżistenti tal-pazjent għandhom jiġu riveduti biex jiġi determinat jekk għandhomx jiġu modifikati biex jiġu evitati l-interazzjonijiet antiċipati deskritti f'din is-sezzjoni.

Il-mediċini mogħtija fl-istess hin lill-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati wara l-għoti ta' etranacogene dezaparvovec, b'mod partikolari matul l-ewwel sena, u għandha tiġi evalwata l-htieġa li jinbidlu l-prodotti mediċinali konkometanti abbażi tal-istat tas-saħħa tal-fwied u r-riskju għalih. Meta tinbeda medikazzjoni ġdida, huwa rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-livelli ta' attività ta' ALT u Fattur IX (eż. minn kull ġimgħa sa kull ġimagħtejn għall-ewwel xahar) biex jiġu vvalutati l-effetti potenzjali fuq iż-żewġ livelli.

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni *in vivo*.

Prodotti mediċinali jew sustanzi epatotossiċi

L-esperjenza bl-użu ta' dan il-prodott mediċinali f'pazjenti li qed jirċievu mediċini epatotossiċi jew li jużaw sustanzi epatotossiċi hija limitata. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' etranacogene dezaparvovec f'dawn iċ-ċirkostanzi ma għewx determinati (ara sezzjoni 4.4).

Qabel ma jingħata etranacogene dezaparvovec lil pazjenti li qed jirċievu prodotti mediċinali potenzjalment epatotossiċi jew li jużaw aġenti epatotossiċi oħra (inkluż alkoħol, prodotti erbali u supplimenti nutrizzjonali potenzjalment epatotossiċi) u meta tittieħed deċiżjoni dwar l-aċċettabilità ta' dawn l-aġenti wara trattament b'etranacogene dezaparvovec, it-tobba għandhom jikkunsidraw li dawn jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' etranacogene dezaparvovec u jżidu r-riskju għal reazzjonijiet epatiċi aktar serji, b'mod partikolari matul l-ewwel sena wara l-ġħoti ta' etranacogene dezaparvovec (ara sezzjoni 4.4).

Interazzjonijiet ma' aġenti li jistgħu jnaqqsu jew iżidu l-konċentrazzjonijiet tal-kortikosteroidi fil-plażma

Aġenti li jistgħu jnaqqsu jew iżidu l-konċentrazzjoni fil-plażma tal-kortikosteroidi (eż. aġenti li jinduċu jew jinibixxu ċ-ċitokromu P450 3A4) jistgħu jnaqqsu l-effikaċja tal-kors tal-kortikosteroidi jew iżidu l-effetti sekondarji tagħhom (ara sezzjoni 4.4).

Tilqim

Qabel l-infużjoni ta' etranacogene dezaparvovec, kun żgur li t-tilqim tal-pazjent ikun aġġornat. L-iskeda tat-tilqim tal-pazjent jista' jkollha bżonn tiġi aġġustata biex takkomoda terapija immunomodulatorja konkomitanti (ara sezzjoni 4.4). Vaċċini hajjin m'għandhomx jingħataw lill-pazjenti waqt li jkunu fuq terapija immunomodulatorja.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Ma sarux studji dedikati dwar il-fertilità tal-annimali/tal-embrijun u l-fetu biex jissostanzjaw jekk l-użu f'nisa li jistgħu joħorġu tqal u waqt it-tqala jistax ikun ta' ħsara għat-tarbija tat-twelid (riskju teoretiku ta' integrazzjoni tal-vettur virali fiċ-ċelloli tal-fetu permezz ta' trażmissjoni vertikali). M'hemm l-ebda *data* disponibbli biex issir rakkomandazzjoni dwar tul ta' żmien speċifiku għal miżuri kontraċettivi f'nisa li jistgħu joħorġu tqal. Għaldaqstant, Hemgenix mhux rakkomandat f'nisa li jistgħu joħorġu tqal.

Kontraċezzjoni wara l-ġħoti fl-irġiel

Fi studji kliniċi, wara l-ġħoti ta' etranacogene dezaparvovec, id-DNA transġene kien temporanjament individwat fis-semen (ara sezzjoni 5.2).

Għal 12-il xahar wara l-ġħoti ta' etranacogene dezaparvovec, il-pazjenti ttrattati li għandhom potenzjal riproduttiv u s-sieħba tagħhom li jistgħu joħorġu tqal għandhom jevitaw jew jipposponu t-tqala bl-użu ta' kontraċezzjoni ta' barriera.

L-irġiel ittrattati b'Hemgenix m'għandhomx jagħtu s-semen biex ir-riskju potenzjali ta' trażmissjoni fil-linja ġerminali tal-missier jiġi minimizzat (ara sezzjoni 4.4).

Tqala

Esperjenza dwar l-użu ta' dan il-prodott mediċinali waqt it-tqala mhijiex disponibbli. Ma sarux studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali b'Hemgenix. Mhux magħruf jekk dan il-prodott mediċinali jistax jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqala jew jekk jistax jaffettwa l-kapaċità riproduttiva. Hemgenix m'għandux jintuza waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux maghruf jekk etranacogene dezaparvovec jiġix eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż. Hemgenix m'għandux jintuża waqt it-treddiġh.

Fertilità

L-effetti fuq il-fertilità maskili ġew evalwati fi studji fl-annimali, bil-ġrieden. Ma ġie osservat l-ebda impatt negattiv fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

L-infuzjoni ta' etranacogene dezaparvovec jista' jkollha effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Minhabba reazzjonijiet avversi potenzjali bħal sturdament temporanju, gheja, u uġiġh ta' ras li sehħew ftit wara l-ghoti ta' etranacogene dezaparvovec, il-pazjenti għandhom jinghataw il-parir li joqogħdu attenti meta jsuqu u jhaddmu makkinarju sakemm ikunu ċerti li dan il-prodott mediċinali ma jaffettwahomx hażin (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina (ADRs) irrapportati ta' spiss fl-istudji kliniċi b'etranacogene dezaparvovec kienu uġiġh ta' ras (komuni ħafna; 31.6% tal-pazjenti), żidiet tal-ALT (komuni ħafna; 22.8% tal-pazjenti), żidiet fl-AST (komuni ħafna; 17.5% tal-pazjenti), u mard li jixbah lill-influwenza (komuni ħafna; 14% tal-pazjenti).

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 3 turi l-harsa ġenerali tal-ADRs minn provi kliniċi b'etranacogene dezaparvovec f'57 pazjent. L-ADRs huma kklassifikati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi fid-database MedDRA u l-frekwenza. L-ADRs huma elenkati abbażi tal-konvenzjoni li ġejja għall-kategoriji tal-frekwenza: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), rari ħafna ($< 1/10000$), u mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji mnizzla l-ewwel.

Tabella 3. Reazzjonijiet avversi tal-mediċina miksuba minn studji kliniċi b'etranacogene dezaparvovec

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC) fid-database MedDRA	ADR (Terminu preferut)	Frekwenza għal kull pazjent
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras	Komuni ħafna
	Sturdament	Komuni
Disturbi gastro-intestinali	Dardir	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Mard li jixbah lill-influwenza	Komuni ħafna
	Gheja kbira, telqa	Komuni
Investigazzjonijiet	Żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, żieda fil-proteina C-reattiva	Komuni ħafna
	Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm, żieda fil-bilirubina fid-demm	Komuni
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Reazzjoni relatata mal-infuzjoni (Sensittività eċċessiva, reazzjoni fis-sit tal-infuzjoni, sturdament, ħakk fl-għajnejn, fwawar, uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome, urtikarja, skumdità	Komuni ħafna*

	fis-sider, deni)	
--	------------------	--

*Il-frekwenza tirriżulta minn ġabra ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ta' kunċett mediku simili. Reazzjonijiet individwali għall-infużjoni seħħew f'bejn 1 u 2 individwi bi frekwenza komuni (inċidenza ta' 1.8 sa 3.5%).

Anormalitajiet tal-fwied fil-laboratorju

It-Tabella 4 tiddekrivi l-anormalitajiet tal-fwied fil-laboratorju wara l-ġhoti ta' Hemgenix. Iż-żidiet fl-ALT huma kkaratterizzati ulterjorment, peress li jistgħu jkunu akkumpanjati minn tnaqqis fl-attività tal-Fattur IX u jistgħu jindikaw il-htieġa li jinbeda trattament b'kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 4. Anormalitajiet tal-fwied fil-laboratorju f'pazjenti li jinghataw 2×10^{13} gc/kg piż tal-ġisem etranacogene dezaparvovec fi studji kliniċi

Żidiet fil-Parametri tal-Laboratorju ^a	Numru ta' pazjenti (%) N = 57
Żidiet fl-ALT > ULN^b	23 (40.4%)
> ULN – 3.0 x ULN ^c	17 (29.8%)
> 3.0 – 5.0 x ULN ^d	1 (1.8%)
> 5.0 – 20.0 x ULN ^e	1 (1.8%)
Żidiet fl-AST > UNL^b	24 (42.1%)
> ULN – 3.0 x ULN ^c	19 (33.3%)
> 3.0 – 5.0 x ULN ^d	4 (7.0%)
Żidiet fil-bilirubina > ULN^b	14 (24.6%)
> ULN – 1.5 x ULN ^c	12 (21.1%)

Taqsiriet: ULN = Limitu ta' Fuq tan-Normal; CTCAE = Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi

^aHuma ppreżentati l-ogħla Gradi ta' valuri CTCAE wara d-doża

^bMhux il-pazjenti kollha b'anormalità tal-laboratorju ta' >ULN laħqu CTCAE Grad 1 minhabba żidiet fil-livelli tal-linja bażi

^cGrad CTCAE 1

^dGrad CTCAE 2

^eCTCAE Grad 3

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Fl-istudji kliniċi b'etranacogene dezaparvovec, reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ta' severità hafifa għal moderata ġew osservati f'7/57 (12.3%) individwu. L-infużjoni ġiet interrotta temporanjament fi 3 pazjenti u reġġet inbdiet b'rata ta' infużjoni aktar bil-mod wara trattament b'mediċini anti-istaminiċi u/jew kortikosteroidi. F'pazjent wieħed l-infużjoni twaqqfet u ma reġġetx inbdiet (ara sezzjoni 5.1).

Transaminite medjata mill-immunità

Fl-istudji kliniċi, reazzjonijiet avversi ta' żidiet fl-ALT li rriżultaw wara t-trattament seħħew fi 13/57 (22.8%) pazjent. Il-bidu taż-żidiet fl-ALT varja minn jum 22 sa 787 wara d-doża. Disgħa mit-13-il pazjent b'żidiet fl-ALT irċevew kors ta' kortikosteroidi mnaqqsa gradwalment. It-tul medju tat-trattament tal-kortikosteroidi għal daww il-pazjenti kien ta' 81.4 jum. Disgħa mit-13-il pazjent b'żidiet fl-ALT esperjenzaw żidiet fl-AST ukoll. L-avvenimenti avversi kollha ta' ALTs elevati li rriżultaw mit-trattament ma kinux serji u ssolvew fi żmien 3 sa 127 jum.

Immunogeniċità

Fl-istudji kliniċi b'etranacogene dezaparvovec, ma ġiex osservat l-iżvilupp ta' xi inibitur tal-Fattur IX.

Reazzjoni immuni umorali sostnuta mistennija għall-kapsid tal-AAV5 infuża kienet osservata fil-pazjenti kollha ttrattati b'etranacogene dezaparvovec. Il-livelli ta' antikorpi kontra l-AAV5 żdiedu 'l fuq mil-limitu ta' fuq ta' kwantifikazzjoni, kif ittestjati bl-użu tal-assaġġ tal-istudju kliniku, sat-3 ġimgħa wara d-doża u baqgħu elevati 'l fuq mil-limitu ta' fuq ta' kwantifikazzjoni, kif imkejjejl fl-

24 xahar ta' wara d-doża.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jigu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda *data* mill-istudji kliniċi dwar doża eċċessiva b'etranacogene dezaparvovec.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: fatturi tal-koagulazzjoni tad-demem, Kodiċi ATC: B02BD16

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Etranacogene dezaparvovec huwa prodott ta' terapija tal-ġeni mfassal biex jintroduċi kopja tas-sekwenza tad-DNA li tikkodifika l-Fattur IX uman fl-epatoċiti biex tindirizza l-kawża ewlenija tal-marda tal-Emofilja B. Etranacogene dezaparvovec jikkonsisti f'sekwenza ta' DNA ta' kodifikazzjoni bil-kodon ottimizzata tal-varjant Padua b'funzjoni msahħa tal-Fattur IX uman (hFIXco-Padua), taħt il-kontroll tal-promotur LP1 speċifiku għall-fwied, inkapsulat f'vettur virali assoċjat mal-adenovirus rikombinanti li ma jirreplikax tas-serotip 5 (AAV5) (ara sezzjoni 2.1).

Wara infużjoni waħda ġol-vini, etranacogene dezaparvovec jimmira b'mod preferenzjali għaċ-ċelloli tal-fwied, fejn id-DNA tal-vettur joqgħod kważi esklussivament fil-forma episomali (ara sezzjoni 5.3 hawn taħt). Wara t-trasduzzjoni, etranacogene dezaparvovec jidderieġi espressjoni fit-tul speċifika għall-fwied tal-proteina Fattur IX-Padua. B'riżultat ta' dan, etranacogene dezaparvovec iġtejjeb parzjalment jew kompletament in-nuqqas tal-attività prokoagulanti tal-Fattur IX li jiċċirkola fil-pazjenti bl-Emofilja B.

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' etranacogene dezaparvovec ġew evalwati f'2 studji prospettivi, open-label, ta' doża waħda, b'fergħa waħda, studju ta' fażi 2b imwettaq fl-Istati Uniti u studju multinazzjonali ta' fażi 3 li sar fl-Istati Uniti, ir-Renju Unit u l-UE. Iż-żewġ studji rreġistraw pazjenti rġiel adulti (firxa ta' piż tal-ġisem: 58 sa 169 kg) b'Emofilja B moderatament severa jew severa ($\leq 2\%$ tal-attività tal-Fattur IX; N=3 fil-fażi 2b u N=54 fil-fażi 3), li rċewew doża waħda fil-vini ta' 2×10^{13} gc/kg piż tal-ġisem ta' etranacogene dezaparvovec u daħlu f'perjodu ta' segwitu ta' 5 snin.

Fl-istudju kruċjali ta' fażi 3 total ta' N=54 pazjent raġel, ta' età bejn 19 u 75 meta ġew irreġistrati ($n=47 \geq 18$ u < 65 sena; $n=7 \geq 65$ sena) b'Emofilja B moderatament severa jew severa B temmew fażi inizjali ta' osservazzjoni ta' ≥ 6 xhur bi trattament standard ta' profilassi bil-Fattur IX u wara dan il-pazjenti rċewew doża waħda ta' etranacogene dezaparvovec fil-vini. Żjarat ta' segwitu ta' wara t-trattament seħħew regolarment, bi 53/54 pazjent li temmew mill-inqas 18-il xahar ta' segwitu. Pazjent wiehed ta' 75 sena waqt l-iskrinjar miet b'xokk kardjoġeniku f'xahar 15 wara d-doża, avveniment li ġie kkonfermat li ma kienx relatat mat-trattament. It-53/54 pazjent li kien fadal komplew is-segwitu għal total ta' 5 snin wara d-doża. Minn dawn, pazjent wiehed irċieva doża parzjali (10%) ta' etranacogene dezaparvovec minhabba reazzjoni għall-infużjoni waqt l-infużjoni. Il-pazjenti kollha kienu fuq terapija profilattika ta' sostituzzjoni tal-Fattur IX qabel ma ngħataw id-doża ta' etranacogene dezaparvovec. Antikorpi newtralizzanti kontra l-AAV5 preeżistenti kienu preżenti f'21/54 (38.9%) pazjent fil-linja bażi.

L-għan primarju tal-effikaċja għall-istudju ta' fażi 3 kien li ssir valutazzjoni tat-tnaqqis fir-rata

annwalizzata ta' emorraġija (ABR, annualised bleeding rate) bejn xahar 7 u 18 wara d-doża, jiġifieri, wara l-istabbiliment ta' espressjoni stabbli ta' Fattur IX sas-6 xahar wara d-doża, meta mqabbel mal-perjodu inizjali ta' osservazzjoni. Għal dan il-ghan, ġew ikkunsidrati l-episodji kollha ta' emorraġiji, irrISPettivament mill-valutazzjoni tal-investigatur. Ir-riżultati tal-effikaċja wrew is-superjorità ta' etranacogene dezaparvovec għal profilassi ta' rutina kontinwa tal-Fattur IX (ara Tabella 5).

Tabella 5. Avvenimenti ta' emorraġija u Rati Annwalizzati ta' Emorraġija

Numru	≥ 6 xhur perjodu inizjali ta' osservazzjoni FAS (N=54)	7 xhur-18- il xahar wara d-doża FAS (N=54)	≥ 6 xhur perjodu inizjali ta' osservazzjoni (N=53) ^{***}	7 xhur-18- il xahar wara d-doża (N=53) ^{***}
Numru ta' pazjenti b'emorraġiji	40 (74.1%)	20 (37.0%)	40 (75.5%)	19 (35.8%)
Numru ta' pazjenti b'zero emorraġiji	14 (25.9%)	34 (63.0%)	13 (24.5%)	34 (64.2%)
Numru ta' kwalunkwe emorraġija	136	54	136	49
Numru ta' snin ta' pazjenti għal avvenimenti ta' emorraġija	33.12	49.78		
ABR* aġġustata** (CI ta' 95%) għal kwalunkwe emorraġija	4.19 (3.22, 5.45)	1.51 (0.81, 2.82)	3.89 (2.93, 5.16)	1.07 (0.63, 1.82)
Tnaqqis fl-ABR (mill-perjodu inizjali sa wara t-trattament) Wald CI ta' 95% fuq żewġ naħat valur-p fuq naħa waħda ****	-	64% (36%, 80%) 0.0002		72% (57%, 83%) p<0.0001
Numru ta' pazjenti b'emorraġiji severi	10 (18.5%)	7 (13%)	-	-
Numru ta' pazjenti b'emorraġiji severi hafna	3 (5.6%)	2 (3.7%)	-	-
ABR aġġustata għal emorraġija spontanja valur-p fuq naħa waħda	1.52	0.44 p=0.0034	-	-
ABR aġġustata għal emorraġiji fil-gogi valur-p fuq naħa waħda	2.35	0.51 p<0.0001	-	-
ABR aġġustata għal emorraġija trawmatika valur-p fuq naħa waħda	2.09	0.62 p<0.0001	-	-

Taqsiriet: ABR = rata annwali ta' emorraġija; FAS = Sett ta' Analizi Shiħ li jinkludi l-54 pazjent kollha ddożati; CI = intervall ta' kunfidenza

*ABR aġġustata: Ir-rata ta' ABR aġġustata u t-tqabbil tal-ABR bejn il-perjodu inizjali u ta' wara t-trattament kienet stmata minn mudellar statistiku (jiġifieri minn mudell ta' ekwazzjonijiet ta' stima ġeneralizzata u rigressjoni binomjali negattiva fuq miżuri ripetuti li jagħtu kont għad-disinn imqabbel tal-istudju b'parametru ta' kumpens biex jagħti kont għall-perjodi differenzjali tal-ġbir. Il-perjodu tat-trattament ġie inkluz bħala kovarjat kategoriku.)

**L-ABR tkejjel minn xahar 7 sa xahar 18 wara l-infuzjoni ta' etranacogene dezaparvovec, biex jiġi żgurat li dan il-perjodu kien jirrappreżenta l-espressjoni tal-Fattur IX fi stat fiss mit-transġene.

***Id-data tal-popolazzjoni tinkludi l-pazjenti kollha li ngħataw doża hlief għal pazjent wieħed b'titru ta' antikorpi newtralizzanti kontra l-AAV5 preeżistenti ta' 1:3212 (ittestjati bl-użu tal-assaġġ tal-istudju kliniku, ekwivalenti għal titru ta' 1:4417 ibbażat fuq l-assaġġ tal-antikorp newtralizzanti kontra

l-AAV5 b'firxa estiża tal-kejl) li ma rrispondiex għat-trattament, jiġifieri, ma weriex espressjoni u attività tal-Fattur IX wara d-doża.

****valur-p fuq naħa waħda ≤ 0.025 għal wara t-trattament/inizjali < 1 kien meqjus bħala statistikament sinifikanti.

Wara doża waħda ta' etranacogene dezaparvovec, gew osservati żidiet klinikament rilevanti fl-attività tal-Fattur IX, kif imkejla mill-assaġġ ta' stadju wiehed (ibbażat fuq l-aPTT) (ara Tabella 6). L-attività tal-Fattur IX tkejjlet ukoll b'assaġġ kromogeniku u r-riżultati kienu aktar baxxi meta mqabbla mar-riżultati tal-assaġġ ta' stadju wiehed (ibbażat fuq l-aPTT) bil-proporzjon medju tal-attività tal-Fattur IX fl-assaġġ kromogeniku mqabbel mal-istadju wiehed li jvarja minn 0.408 sa 0.547 minn xahar 6 sa xahar 24 wara d-doża.

Tabella 6. Attività tal-Fattur IX mhux ikkontaminat² f'xahar 6, 12, 18 u 24 (FAS; assaġġ ta' stadju wiehed (ibbażat fuq l-aPTT))

	Linja bażi¹ (N=54)²	6 xhur wara d-doża (N=51)²	12 xhur wara d-doża (N=50)²	18 xhur wara d-doża (N=50)²	24 xhur wara d-doża⁵ (N=50)²
Medja % (SD)	1.19 (0.39)	38.95 (18.72)	41.48 (21.71)	36.90 (21.40)	36.66 (18.96)
Medjan % (min, mass)	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)
Bidla mil-linja bażi Medja tal-Inqas Kwadrati (LS) (SE) ³ CI ta' 95% Valur-p fuq naħa waħda 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

Taqsiert: aPTT = Ħin ta' Tromboplastin Parzjali attiv; CI = intervall ta' kunfidenza; FAS = Sett ta' Analizi Shih li jinkludi l-54 pazjent kollha ddożati; LS = l-inqas kwadri; mass = massimu; min = minimu; n.a. = mhux applikabbli; SD = devjazzjoni standard; SE = żball standard.

¹Linja bażi: l-attività tal-Fattur IX fil-linja bażi ġiet imputata abbażi tal-istorja medika tas-severità tal-Emofilja B tal-individwu ddokumentata fuq il-formola tar-rapport tal-każ. Jekk l-individwu kellu nuqqas sever iddokumentat tal-Fattur IX (livell fil-plażma tal-Fattur IX $< 1\%$), il-livell ta' attività tagħhom tal-Fattur IX fil-linja bażi ġie attribwit bħala 1%. Jekk l-individwu kellu nuqqas moderatament sever iddokumentat tal-Fattur IX (livell fil-plażma tal-Fattur IX $\geq 1\%$ u $\leq 2\%$) il-livell ta' attività tagħhom tal-Fattur IX fil-linja bażi ġie attribwit bħala 2%.

²Mhux ikkontaminat: il-kampjuni tad-demmi migbura fi żmien 5 half-lives ta' użu eżoġenu tal-Fattur IX gew esklużi. Kemm id-data u l-ħin tal-użu eżoġenu tal-Fattur IX kif ukoll it-teħid ta' kampjuni tad-demmi gew ikkunsidrati fid-determinazzjoni tal-kontaminazzjoni. Pazjenti b'valuri ta' wara t-trattament tal-laboratorju ċentrali mhux ikkontaminati żero kellhom il-bidla tagħhom mil-linja bażi assenjata għal żero għal din l-analiżi, u kellhom il-valuri tagħhom ta' wara l-linja bażi ssettjati ugwali għall-valur tal-linja bażi tagħhom. Il-linja bażi tal-Fattur IX ġiet imputata abbażi tas-severità tal-Emofilja B fl-istorja medika tal-pazjenti dokumentata fuq il-formola tar-rapport tal-każ. Il-FAS kien jinkludi pazjent 1 li rċieva biss 10% tad-doża ppjanata, pazjent 1 li miet fix-xahar 15 wara d-doża minhabba mard konkomitanti mhux relatat, pazjent 1 b'titru ta' 1:3212 ta' antikorpi newtralizzanti anti-AAV5 preeżistenti (ittestjati bl-użu tal-assaġġ tal-istudju kliniku, ekwivalenti għal titru ta' 1:4417 ibbażat fuq l-assaġġ tal-antikorp newtralizzanti kontra l-AAV5 b'firxa estiża tal-kejl) li ma rrispondewx għal trattament, u pazjent 1 b'kontaminazzjoni b'Fattur IX eżoġenu. Għaldaqstant, id-data tal-popolazzjoni kienet tinkludi 54 sa 50 pazjent b'kampjuni mhux ikkontaminati.

³Medja tal-Inqas Kwadrati (SE): il-medja minn mudell imħallat lineari ta' miżuri ripetuti biż-żjara bħala kovarjant kategoriku.

⁴valur-p fuq naħa waħda ≤ 0.025 għal wara t-trattament 'l fuq mil-linja bażi kien meqjus bħala statistikament sinifikanti.

⁵Għax-xahar 24, id-data kienet ibbażata fuq analiżi ad hoc u l-valur-p ma kienx aġġustat għall-

multipliċità.

Il-bidu tal-espressjoni tal-proteina tal-Fattur IX wara d-doża kien traċċabbli mill-ewwel kejl mhux ikkontaminat f'gimgha 3. B'mod ġenerali, għalkemm aktar varjabbli, il-profil kinetiku tal-proteina tal-Fattur IX matul il-perjodu ta' wara t-trattament segwa tendenza simili għall-attività tal-Fattur IX. L-analiżi tad-durabilità tal-attività tal-Fattur IX uriet livelli stabbli tal-Fattur IX minn 6 xhur sa 24 xahar. L-analiżi tad-durabilità wriet xejra simili ta' attività ta' Fattur IX wara d-doża għal etranacogene dezaparvovec bħal dik tal-predeċessur, it-terapija tal-ġeni rAAV5-hFIX li tikkodifika l-Fattur IX uman tat-tip selvaġġ fi studju kliniku preċedenti, li wera attività stabbli tal-Fattur IX wara d-doża minn 6 xhur sa 5 snin (ara sezzjoni 5.3).

Filwaqt li kienet osservata attività tal-Fattur IX ta' medja numerikament aktar baxxa f'pazjenti b'antikorpi newtralizzanti anti-AAV5 preeżistenti, ma giet identifikata l-ebda korrelazzjoni klinikament sinifikanti bejn it-titru tal-antikorpi anti-AAV5 preeżistenti tal-pazjenti u l-attività tal-Fattur IX tagħhom fit-18-il xahar wara d-doża (ara Tabella 7). F'pazjent wiehed b'titru ta' 1:3212 għal antikorpi kontra l-AAV5 preeżistenti waqt l-iskrinjar (ittestjati bl-użu tal-assaġġ tal-istudju kliniku, ekwivalenti għal titru ta' 1:4417 ibbażat fuq l-assaġġ tal-antikorp newtralizzanti kontra l-AAV5 b'firxa estiża tal-kejl), ma gie osservat l-ebda rispons għat-trattament b'etranacogene dezaparvovec, u l-ebda espressjoni u attività tal-Fattur IX.

Tabella 7. Livelli ta' attività tal-Fattur IX endoġenu wara d-doża f'pazjenti b'antikorpi newtralizzanti anti-AAV5 u minghajrhom (FAS; assaġġ ta' stadju wiehed (ibbażat fuq aPTT))

				Bidla mil-Linja Baži		
	Numru ta' pazjenti	Attività Medja tal-Fattur IX (%) (SD)	Attività medjana tal-Fattur IX (%) (min, mass)	Medja tal-Inqas Kwadrati (SE)[†]	CI ta' 95%	valur-p fuq naħa wahda
B'antikorpi newtralizzanti anti-AAV5 preeżistenti						
Linja baži	21	1.24 (0.44)	1.00 (1.0, 2.0)	n.a.	n.a.	n.a.
Xahar 6	18	35.91 (19.02)	36.60 (8.2, 90.4)	30.79 (3.827)	23.26, 38.32	<0.0001
Xahar 12	18	35.54 (17.84)	39.95 (8.5, 73.6)	31.59 (3.847)	24.02, 39.16	<0.0001
Xahar 18	17	31.14 (13.75)	32.00 (10.3, 57.9)	26.83 (3.854)	19.24, 34.41	<0.0001
Xahar 24	17	32.98 (18.51)	33.50 (9.1, 88.3)	28.35 (3.928)	20.62, 36.08	<0.0001
Minghajr antikorpi newtralizzanti anti-AAV5 preeżistenti						
Linja baži	33	1.15 (0.36)	1.00 (1.0, 2.0)	n.a.	n.a.	n.a.
Xahar 6	33	40.61 (18.64)	37.30 (8.4, 97.1)	39.46 (3.172)	33.23, 45.69	<0.0001
Xahar 12	32	44.82 (23.21)	38.65 (5.9, 113.0)	43.07 (3.176)	36.83, 49.31	<0.0001
Xahar 18	33	39.87 (24.08)	35.00 (4.5, 122.9)	38.72 (3.172)	32.49, 44.95	<0.0001
Xahar 24	33	38.55 (19.19)	35.40 (4.7, 99.2)	37.40 (2.933)	31.64, 43.16	<0.0001

Taqsiriet: FAS = Sett ta' Analizi Shiħ li jinkludi l-54 pazjent kollha li ngħataw id-doża; aPTT = ħin ta' tromboplastin parzjali attiv; CI = intervall ta' kunfidenza; LS = l-inqas kwadrat; mass = massimu; min = minimu; n.a. = mhux applikabbli; SD = devjazzjoni standard; SE = żball standard.

[†]Medja tal-Inqas Kwadrati (SE): minn mudell imħallat lineari ta' miżuri ripetuti biż-żjara bħala kovarjata kategorika.

L-istudju wera wkoll s-superjorità ta' etranacogene dezaparvovec fit-18-il xahar ta' wara d-doża fuq il-profilassi ta' rutina tal-Fattur IX eżoġenu fil-perjodu inizjali (ara Tabella 8). L-ABR għal episodji ta' emorraġija ttrattati bil-Fattur IX matul il-perjodu bejn xahar 7 u 18 ta' wara d-doża tnaqqset b'77% (ara Tabella 5).

Tabella 8. Rati Annwali ta' Emorraġija għal episodji ta' emorraġija ttrattati bil-Fattur IX

	≥ 6 xhur perjodu inizjali ta' osservazzjoni FAS (N=54)	7 xhur-18-il xahar wara d-doża FAS (N=54)
Numru ta' pazjenti b'emorraġiji ttrattati b'Fattur IX	37/54 (68.5%)	15/54 (27.8%)
Numru ta' emorraġiji ttrattati b'Fattur IX	118	30
ABR aġġustat (CI ta' 95%) għan-numru ta' emorraġiji ttrattati bil-Fattur IX	3.65 (2.82, 4.74)	0.84 (0.41, 1.73)
Proporzjon tal-ABR għal emorraġiji ttrattati bil-Fattur IX (perjodu wara t-trattament imqabbel mal-perjodu inizjali) Wald CI ta' 95% fuq żewġ naħat valur-p fuq naħa waħda	-	0.23 (0.12, 0.46) p<0.0001
ABR aġġustat (CI ta' 95%) għal emorraġiji spontanji ttrattati bil-Fattur IX	1.34 (0.87, 2.06)	0.45 (0.15, 1.39)
Proporzjon tal-ABR għal emorraġiji spontanji ttrattati bil-Fattur IX (perjodu wara t-trattament imqabbel mal-perjodu inizjali) Wald CI ta' 95% fuq żewġ naħat valur-p fuq naħa waħda	-	0.34 (0.11, 1.00) p= 0.0254
ABR aġġustat (CI ta' 95%) għal emorraġiji fil-ġogi ttrattati bil-Fattur IX	2.13 (1.58, 2.88)	0.44 (0.19, 1.00)
Proporzjon tal-ABR għal emorraġiji fil-ġogi ttrattati bil-Fattur IX (perjodu wara t-trattament imqabbel mal-perjodu inizjali) Wald CI ta' 95% fuq żewġ naħat valur-p fuq naħa waħda	-	0.20 (0.09, 0.45) p<0.0001

Taqsiriet: ABR = rata annwali ta' emorraġija; FAS = Sett ta' Analizi Shih li jinkludi l-54 individwu kollha ddożati; CI = intervall ta' kunfidenza

Il-konsum medju tat-terapija ta' sostituzzjoni tal-Fattur IX naqas b'mod sinifikanti b'248,825.0 IU/sena/pazjent (98.42%; p naħa waħda < 0.0001) bejn ix-xahar 7 u 18 u b'248.392.6 IU/sena/pazjent (96.52%; p naħa waħda < 0.0001) bejn xahar 7 sa 24 wara t-trattament b'etranacogene dezaparvovec meta mqabbel ma' trattament standard ta' profilassi kontinwa ta' rutina bil-Fattur IX matul il-perjodu inizjali. Minn jum 21 sa xhur 7 sa 24, 52 minn 54 (96.3%) pazjent ittrattat baqa' hieles minn profilassi kontinwa ta' rutina bil-Fattur IX.

B'mod ġenerali, ġew osservati riżultati simili 24 xahar wara d-doża fl-istudju ta' fażi 3. Ta' min jinnota, l-ebda wiehed mill-pazjenti ma wera evidenza ta' inibituri newtralizzanti għall-Fattur IX derivat minn etranacogene dezaparvovec matul is-sentejn ta' wara d-doża. Bl-istess mod, l-ebda wiehed mit-3 pazjenti rreġistrati fl-istudju tal-fażi 2b ma wera evidenza ta' inibituri newtralizzanti matul il-perjodu ta' 3 snin wara d-doża. It-3 pazjenti wrew zidiet klinikament rilevanti fl-attività tal-Fattur IX u waqqfu l-profilassi ta' rutina tagħhom ta' sostituzzjoni tal-Fattur IX rmatul il-perjodu ta' 3 snin wara d-doża..

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b' Hemgenix f' wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' Emofilja B (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Approvazzjoni kundizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjah skema ta' 'approvazzjoni kundizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Distribuzzjoni, bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Il-proteina tal-Fattur IX derivata minn etranacogene dezaparvovec prodotta fil-fwied hija mistennija li tgħaddi minn distribuzzjoni u passaġġi kataboliċi simili għal dawg tal-proteina endoġena nattiva tal-Fattur IX f' nies mingħajr nuqqas tal-Fattur IX (ara sezzjoni 5.1).

Farmakokinetika klinika tat-taħrif

Il-farmakokinetika tat-taħrif ġiet ikkaratterizzata wara l-ġħoti ta' etranacogene dezaparvovec, bl-użu ta' analiżi sensittiva ta' reazzjoni tal-katina tal-polimerażi (PCR) biex jiġu skoperti sekwenzi ta' DNA tal-vettur f'kampjuni tad-demm u tas-semen, rispettivament. Dan l-assaġġ huwa sensittiv għal DNA transġene, inklużi frammenti tad-DNA degradat. Ma jindikax jekk id-DNA huwiex preżenti fil-kapsid tal-vettur, fiċ-ċelloli jew fil-faži fluwida tal-matriċi (eż. il-plażma tad-demm, il-fluwidu seminali), jew jekk huwiex preżenti l-vettur intatt.

Fl-istudju tal-faži 3, DNA tal-vettur traċċabbli b'konċentrazzjonijiet massimi ta' DNA tal-vettur wara d-doża kien osservat fid-demm ($n = 53/54$) u fis-semen ($n = 42/54$) f'hin medjan (T_{max}) ta' 4 sigħat u 42 jiem, rispettivament. L-ogħla konċentrazzjonijiet medji kienu 2.2×10^{10} kopji/mL u 3.8×10^5 kopji/mL fid-demm u s-semen, rispettivament. Wara li tilhaq il-massimu f'matriċi, il-konċentrazzjoni tad-DNA tat-transġene tonqos b'mod kostanti. L-istatus ta' bla taħrif fil-pazjenti kien definit bħala l-istat ta' 3 kampjuni konsekuttivi b'konċentrazzjoni tad-DNA tal-vettur taħt il-limitu ta' skoperta ($< LOD$, limit of detection). Bl-użu ta' din id-definizzjoni, total ta' 56% (30/54) tal-pazjenti laħqu l-assenza ta' DNA tal-vettur fid-demm u 69 % (37/54) fis-semen sal-24 xahar. Iż-żmien medjan sal-assenza tat-taħrif kien 52.3 ġimgħa fid-demm u 45.8 ġimgħa fis-semen fl-24 xahar wara d-doża. Diversi individwi ma rritornawx in-numru meħtieġ ta' kampjuni tad-demm u tas-semen biex jiġi vvalutat l-istatus tat-taħrif skont id-definizzjoni. Meta wieħed iqis ir-riżultati tat-taħrif miksuba mill-aħħar 2 kampjuni konsekuttivi disponibbli, total ta' 40/54 (74%) u 47/54 (87%) pazjent ġie identifikat li lahaq l-assenza ta' DNA tal-vettur fid-demm u s-semen, rispettivament, fl-24 xahar wara d-doża.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Fl-istudju ta' faži 3, il-maġġoranza ($n=45$) tal-pazjenti kellhom funzjoni normali tal-kliwi (tneħħija tal-krejinina (CL_{cr}) ≥ 90 mL/min definita mill-ekwazzjoni Cockcroft-Gault), 7 pazjenti kellhom indeboliment hafif tal-kliwi ($CL_{cr} = 60$ sa 89 mL/min) u pazjent 1 kellu indeboliment moderat tal-kliwi ($CL_{cr} = 30$ sa 59 mL/min).

Ma ġew osservati l-ebda differenzi klinikament rilevanti fl-attività tal-Fattur IX bejn dawn il-pazjenti.

Etranacogene dezaparvovec ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi ($CL_{cr} = 15$ sa 29 mL/min) jew mard tal-kliwi tal-aħħar stadju ($CL_{cr} < 15$ mL/min).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

Fl-istudju ta' faži 3, pazjenti bi gradi differenti ta' steatozi tal-fwied fil-linja bażi ma wrewx livelli differenti ta' attività tal-Fattur IX klinikament rilevanti.

Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied u fibrozi avanzata ma ġewx studjati (ara sezzjoni 4.2 u 4.4).

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossicità generali

Inbdew studji ta' qabel il-fażi klinika bi prodott ta' terapija tal-ġeni li juża s-serotip 5 tal-virus assoċjat mal-adenovirus rikombinanti (rAAV5) li jesprimi t-tip selvaġġ tal-Fattur IX tal-koagulazzjoni uman (rAAV5-hFIX). Etranacogene dezaparvovec (rAAV5-hFIX-Padua) ġie żviluppat sussegwentement minn rAAV5-hFIX bl-introduzzjoni ta' bidla ta' 2 nukleotidi fit-transġene għall-Fattur IX uman, u b'hekk ġie ġġenerat il-varjant Padua tal-Fattur IX li jsehh b'mod naturali, li juri attività miżjuda b'mod sinifikanti (ara sezzjoni 5.1).

Il-Livell ta' Ebda Effett Avvers Osservat (NOAEL, No Observed-Adverse-Effect-Level) kien osservat f' 9×10^{13} gc/kg ta' piż tal-ġisem f'primati mhux umani, li huwa bejn wiehded u ieħor 5 darbiet oghla mid-doża ta' etranacogene dezaparvovec fil-bniedem ta' 2×10^{13} gc/kg ta' piż tal-ġisem.

Il-bijodistribuzzjoni ta' etranacogene dezaparvovec u l-predeċessur tiegħu, it-terapija tal-ġeni tal-Fattur IX tat-tip selvaġġ uman, ġiet ivvalutata fil-ġrieden u fi primati mhux umani wara għoti ġol-vini. Id-distribuzzjoni preferenzjali għall-fwied li tiddependi mid-doża ġiet ikkonfermata kemm għall-vettori kif ukoll għall-espressjoni transġene tagħhom.

Ġenotossicità

Ir-riskji ta' effett tossiku fuq il-ġeni u fuq is-sistema riproduttiva ġew evalwati b'rAAV5-hFIX. L-analiżi tas-sit ta' integrazzjoni fid-DNA ġenomika ospitanti saret fuq tessut tal-fwied minn ġrieden u primati mhux umani injettati b'rAAV5-hFIX sa doża ta' 2.3×10^{14} gc/kg piż tal-ġisem, li tikkorrispondi għal madwar 10 darbiet oghla mid-doża klinika fil-bniedem. Is-sekwenzi tad-DNA tal-vettur rAAV5-hFIX irkuprati rrapprezentaw kważi esklussivament forom episomali li ma kinux integrati fid-DNA ospitanti. Il-livell baxx li kien fadal ta' DNA integrat ta' rAAV5-hFIX kien imqassam tul il-ġenoma ospitanti bl-ebda integrazzjoni preferuta fil-ġeni assoċjati mal-medjazzjoni ta' trasformazzjoni malinna fil-bniedem (ara sezzjoni 4.4 Riskju ta' tumuri malinni b'riżultat tal-integrazzjoni tal-vettur).

Karċinoġenicità

Ma sarux studji dedikati dwar ir-riskju ta' kanċer b'etranacogene dezaparvovec.

Għalkemm m'hemmx mudelli ta' annimali kompletament adegwati biex jindirizzaw il-potenzjal ta' etranacogene dezaparvovec għal riskju ta' tumuri u ta' kanċer fil-bniedem, id-data tossikoloġika ma tissuggerixx thassib dwar ir-riskju ta' tumuri.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp

Ma sarux studji dedikati dwar l-effett tossiku ta' etranacogene dezaparvovec fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, inklużi valutazzjonijiet tal-fetu u tal-embrijuni, u tal-fertilità peress li l-maġġoranza tal-popolazzjoni tal-pazjenti li għandhom jiġu ttrattati b'Hemgenix huma rġiel. Ir-riskju ta' trażmissjoni fil-linja ġerminali wara l-għoti ta' 2.3×10^{14} gc/kg piż tal-ġisem rAAV5-hFIX, jiġifieri doża bejn wiehded u ieħor 10 darbiet oghla minn dik rakkomandata għall-bniedem, ġie vvalutat fil-ġrieden. L-għoti ta' rAAV5-hFIX irriżulta f'DNA tal-vettur traċċabbli fl-organi riproduttivi u l-isperma ta' annimali maskili. Madankollu, wara t-tgħammir ta' dawn il-ġrieden ma' annimali nisa mingħajr esponiment 6 ijiem wara l-għoti, id-DNA tal-vettur rAAV5-hFIX ma nstabx fit-tessuti riproduttivi femminili u lanqas fil-frieħ, u dan jindika li m'hemmx trażmissjoni fil-linja ġerminali tal-missier.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sucrose
Polysorbate-20
Potassium chloride
Potassium phosphate
Sodium chloride
Sodium phosphate
Hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

24 xahar

Wara d-dilwizzjoni

Ladarba jiġi dilwit b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) (ara sezzjoni 6.6), Hemgenix jista' jinħażen f'temperatura ' 15 °C - 25 °C fil-borża tal-infużjoni protett mid-dawl. Madankollu, l-ghoti tad-doża ta' etranacogene dezaparvovec lill-pazjent għandu jitlesta fi żmien 24 siegħa wara li tiġi ppreparata d-doża.

L-istabbiltà wara d-dilwizzjoni ġiet stabbilita għal boroż tal-infużjoni tal-kopolimeru tal-Polyethylene/Polypropylene (PE/PP), mingħajr Polyvinyl chloride (PVC) b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%).

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C - 8 °C).

Tagħmlux fil-frیża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Iddilwixxi qabel l-użu.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Soluzzjoni ta' 10 mL f'kunjett tal-ħġieġ tat-Tip I b'tapp (lastku chlorobutyl), sigill tal-aluminju b'għatu flip-off.

Hemgenix jiġi fornut f'kunjett li fih 10 mL.

In-numru totali ta' kunjetti f'kull pakkett lest jikkorrispondi mar-rekwiżit tad-dożaġġ għall-pazjent individwali, skont il-piż tal-ġisem tiegħu, u jidher fuq il-pakkett.

6.6 Prekawzzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Prekawzzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel ma tmiss jew tagħti l-prodott mediċinali

Dan il-prodott mediċinali fih organiżmi ġenetikament modifikati (GMOs).

Għandu jintlibes tagħmir protettiv personali, inklużi ingwanti, gogils tas-sigurtà, ħwejjeġ protettivi u maskri, waqt il-preparazzjoni u l-amministrazzjoni ta' etranacogene dezaparvovec.

Preparazzjoni ta' etranacogene dezaparvovec qabel l-ghoti

1. Uża tekniki asettici waqt il-preparazzjoni u l-ghoti ta' etranacogene dezaparvovec.
2. Uża l-kunjett(i) ta' etranacogene dezaparvovec darba biss (kunjett(i) għal użu ta' darba biss)).
3. Ivverifika d-doża meħtieġa ta' etranacogene dezaparvovec abbażi tal-piż tal-ġisem tal-pazjent. In-numru totali ta' kunjetti f'kull pakkett lest jikkorrispondi mar-rekwiżit tad-dożaġġ għal kull pazjent individwali abbażi tal-piż tal-ġisem.
4. Etranacogene dezaparvovec għandu jiġi dilwit b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) qabel l-ghoti.
 - Iġbed il-volum tad-doża kkalkulata ta' Hemgenix (f'mL) mill-borża (boroż) tal-infużjoni ta' 500 mL b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Il-volum li għandu jingibed se jvarja skont il-piż tal-ġisem tal-pazjent.
 - o Għal pazjenti $b' < 120$ kg ta' piż tal-ġisem, iġbed il-volum ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni li jikkorrispondi għad-doża totali ta' Hemgenix (f'mL) minn borża waħda tal-infużjoni ta' 500 mL.
 - o Għal pazjenti $b' \geq 120$ kg ta' piż tal-ġisem, iġbed il-volum ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni li jikkorrispondi għad-doża totali ta' Hemgenix (f'mL) minn żewġ boroż tal-infużjoni ta' 500 mL, billi tiġbed nofs il-volum minn kull waħda miż-żewġ boroż tal-infużjoni ta' 500 mL.
 - Sussegwentement žid id-doża meħtieġa ta' etranacogene dezaparvovec mal-borża (boroż) tal-infużjoni biex il-volum totali f'kull borża tal-infużjoni jerga' lura għal 500 mL.
5. Žid id-doża ta' Hemgenix direttament fis-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Iżżidx id-doża ta' Hemgenix fl-arja fil-borża tal-infużjoni waqt id-dilwizzjoni.
6. Aqleb il-borża (boroż) tal-infużjoni ta' taħt fuq bil-mod għal mill-inqas 3 darbiet biex thallat is-soluzzjoni u tiżgura d-distribuzzjoni uniformi tal-prodott dilwit.
7. Biex tevita r-ragħwa:
 - Thawwadx il-kunjett(i) ta' etranacogene dezaparvovec u l-borża (boroż) tal-infużjoni ppreparat(i).
 - Tużax labar tal-filtri waqt il-preparazzjoni ta' etranacogene dezaparvovec.
8. Biex jitnaqqas ir-riskju ta' tixrid u/jew formazzjoni ta' aerosol, il-borża (boroż) tal-infużjoni għandhom jiġu pprovduti mqabbda ma' tubu tal-infużjoni mimli minn qabel b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) sterili.
9. It-tubi tal-infużjoni mimlijin għal-lest b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) sterili għandhom ikunu konnessi mal-linja prinċipali tal-infużjoni ġol-vini mhejjija wkoll b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) sterili qabel l-użu.
10. Uża biss soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) peress li l-istabbiltà ta' etranacogene dezaparvovec ma' gietx determinata b'soluzzjonijiet u dilwenti oħra.
11. Tagħtix l-infużjoni tas-soluzzjoni dilwita ta' etranacogene dezaparvovec fl-istess linja ġol-vini ma' xi prodotti oħra.
12. Tużax linja ċentrali jew port.

Għoti

13. Etranacogene dezaparvovec dilwit għandu jiġi spezzjonat viżwalment qabel l-ghoti. L-etranacogene dezaparvovec dilwit għandu jkun soluzzjoni ċara u bla kulur. Jekk il-borża tal-infużjoni jkun fiha l-frak, tidher imċajpra jew ta' kulur differenti, tużax etranacogene dezaparvovec.
14. Uża l-prodott wara d-dilwizzjoni mill-aktar fis possibbli. M'għandekx taqbez il-hin għall-ħażna tal-prodott dilwit lil hinn minn dak ipprovdut f'sezzjoni 6.3.
15. Uża filtru integrat (in-line) ta' $0.2\ \mu\text{m}$ magħmul minn polyethersulfone (PES).
16. Is-soluzzjoni dilwita ta' etranacogene dezaparvovec trid tingħata f'vina periferali b'linja separata ta' infużjoni ġol-vini minn kateter periferali ġol-vini.
17. Is-soluzzjoni ta' etranacogene dezaparvovec għandha tiġi infuża bi qbil strett mar-rata(i) ta' infużjoni pprovduta(i) f'sezzjoni 4.2. L-ghoti għandu jitlest fi żmien ≤ 24 siegħa wara l-preparazzjoni tad-doża (ara sezzjoni 4.2).
18. Wara li l-kontenut kollu tal-borża (boroż) tal-infużjoni jiġi infuż, il-linja tal-infużjoni għandha titlahlaħ bl-istess rata ta' infużjoni b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL

(0.9%) biex jiġi żgurat li etranacogene dezaparvovec jingħata kollu.

Miżuri li għandhom jittiehdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

F'każ ta' esponiment aċċidentali għandha tiġi segwita l-gwida lokali għall-iskart farmaċewtiku.

- F'każ ta' esponiment aċċidentali fl-għajnejn, laħlaħ l-għajnejn bl-ilma immedjament għal mill-inqas 15-il minuta. Tużax soluzzjoni tal-alkoħol.
- F'każ ta' esponiment aċċidentali għal labra ta' siringa, aghmel li mill-ferita joħroġ id-demm u aħsel iż-żona tal-injezzjoni sew bis-sapun u l-ilma.
- F'każ ta' esponiment aċċidentali għall-ġilda, iż-żona affettwata għandha titnaddaf sewwa bis-sapun u l-ilma għal mill-inqas 15-il minuta. Tużax soluzzjoni tal-alkoħol.
- F'każ ta' inalazzjoni aċċidentali, hu lill-persuna fl-arja friska.
- F'każ ta' esponiment orali aċċidentali, laħlaħ il-ħalq b'ammont abbondanti ta' ilma.
- F'kull każ, sussegwentement ikseb attenzjoni medika.

L-uċuħ tax-xogħol u l-materjali li potenzjalment ġew f'kuntatt ma' etranacogene dezaparvovec għandhom jiġu dekontaminati b'diżinfettant xieraq b'attività viriċida (eż. diżinfettant li jirrilaxxa l-chlorine bħal hypochlorite li fih 0.1% ta' chlorine disponibbli (1000 ppm)) wara l-użu.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża u materjali li jintremew li setghu ġew f'kuntatt ma' Hemgenix (skart solidu u likwidu) għandhom jintremew kif jitolbu l-igijiet lokali għall-iskart farmaċewtiku.

Il-persuni li jiehdu hsieb il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar l-immaniġġjar xieraq ta' materjal ta' skart iġġenerat minn anċillari mediċinali kkontaminati waqt l-użu ta' Hemgenix.

L-uċuħ tax-xogħol u l-materjali li potenzjalment ġew f'kuntatt ma' etranacogene dezaparvovec għandhom jiġu dekontaminati b'diżinfettant xieraq b'attività viriċida (eż. diżinfettant li jirrilaxxa l-chlorine bħal hypochlorite li fih 0.1% ta' chlorine disponibbli (1000 ppm)) wara l-użu u mbagħad jiġu awtoklavati, jekk possibbli.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1715/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 Frar 2023
Data tal-ewwel tiġdid: 07 Diċembru 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva(i)

Genezen MA, Inc.
113 Hartwell Avenue
Lexington, MA 02421
L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Hemgenix f'kull Stat Membru, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv mal-Awtoritajiet

Kompetenti Nazzjonali.

Il-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Hemgenix huwa mqiegħed fis-suq, il-professjonisti kollha tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti/persuni li jiehdu ħsiebhom, li huma mistennija li jippreskrivu, jużaw jew jissorveljaw l-ghoti ta' Hemgenix ikollhom aċċess għal/jiġu pprovduti bil-pakketti edukattivi li ġejjin. Dawn il-pakketti se jiġu tradotti fil-lingwa lokali biex ikun żgurat li t-tobba u l-pazjenti jifhemu l-miżuri ta' mitigazzjoni proposti:

- Materjal Edukattiv għat-Tabib
- Pakkett ta' Informazzjoni għall-Pazjent.

Il-Materjal Edukattiv għat-Tabib jikkonsisti fi:

- Gwida għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa;

Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott;

- Il-gwida għall-Pazjent/Il-Persuna li tiegħu ħsieb il-pazjent;
- Il-Kard tal-Pazjent.

Il-Pakkett ta' Informazzjoni għall-Pazjent jikkonsisti fi:

- Il-gwida għall-Pazjent/Il-Persuna li tiegħu ħsieb il-pazjent;
- Il-Kard tal-Pazjent;
- Il-fuljett ta' taġġir tal-pazjent.

Il-messaġġi ewlenin tal-Gwida għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa:

Sabiex tinforma lill-pazjent dwar ir-riskju identifikat importanti ta' epatotossicità u r-riskji potenzjali importanti ta' trażmissjoni orizzontali u tal-linja ġerminali, l-iżvilupp tal-inibituri tal-Fattur IX, it-tumuri malinni fir-rigward tal-integrazzjoni tal-ġenomu tal-vettur u t-tromboemboliżmu, u dettalji dwar kif dawn ir-riskji jistgħu jitnaqqsu.

- Qabel tittiehed deċiżjoni dwar it-trattament, il-professjonist tal-kura tas-saħħa għandu jiddiskuti r-riskji, il-benefiċċji, u l-inċertezzi ta' Hemgenix mal-pazjent meta jippreżenta Hemgenix bħala għażla tat-trattament, inkluż:

- Li f'xi każijiet l-użu ta' Hemgenix se jirrikjedi l-ghoti ta' kortikosteroidi sabiex tiġi mmaniġġjata l-ħsara fil-fwied li jista' jikkawża dan il-prodott mediċinali. Dan jirrikjedi monitoraġġ adegwat tal-funzjoni tal-fwied tal-pazjenti u l-evitar tal-użu konkomitanti ta' medikazzjoni jew aġenti epatotossiċi, sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' epatotossicità u effetti terapewtiku mnaqqas potenzjali ta' Hemgenix.
- Li antikorpi kontra AAV5 newtralizzanti preeżistenti għoljin jistgħu jnaqqsu l-effikaċja tat-terapija b'Hemgenix; il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati għat-titru ta' antikorpi kontra AAV5 newtralizzanti preeżistenti qabel it-trattament b'Hemgenix.
- Li hemm possibbiltà li wiehed ma jirrispondix għat-trattament b'Hemgenix. Il-pazjenti li ma jirrispondux xorta jkunu esposti għal riskji fit-tul.
- Li l-effett tat-trattament fit-tul ma jistax jiġi previst.
- Li ma jkunx hemm pjanijiet li jerga' jingħata l-prodott mediċinali għall-pazjenti li ma jirrispondux jew li jkunu tilfu r-rispons.
- Li l-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal inibituri tal-Fattur IX sabiex jiġi mmonitorjat l-iżvilupp tal-inibituri tal-Fattur IX.
- Il-pazjenti jiġu mfakkra dwar l-importanza li jirreġistraw f'reġistru għas-segwitu tal-effetti fit-tul.
- Il-professjonist tal-kura tas-saħħa għandu jipprovdi l-gwida tal-pazjent u l-kard tal-pazjent lill-pazjent.

Il-messaġġi ewlenin tal-Gwida għall-Pazjent/il-Persuna li tiegħu ħsieb il-pazjent:

- Importanza li wiehed jifhem bis-sħiħ il-benefiċċji u r-riskji tat-trattament b'Hemgenix, x'inhum magħruf u x'għadu mhux magħruf dwar l-effetti fit-tul, kemm dawk relatati mas-sikurezza kif ukoll mal-effikaċja.
- Għalhekk, qabel tittiehed deċiżjoni dwar il-bidu tat-terapija, it-tabib se jiddiskuti mal-pazjent dawn li ġejjin:

- Li f'xi każijiet Hemgenix se jirrikjedi trattament bil-kortikosteroidi sabiex tingheleb il-ħsara fil-fwied li tista' tipproduċi din il-medicina, u li t-tabib se jiżgura li l-pazjenti jkunu disponibbli għal testijiet tad-demmi regolari biex jiġi vverifikat ir-rispons għal Hemgenix u tiġi vvalutata s-saħħa tal-fwied. Il-pazjenti għandhom jinfurmaw lill-professjonist tal-kura tas-saħħa dwar l-użu attwali tal-kortikosteroidi jew immunosoppressanti oħra. Jekk il-pazjent ma jkunx jista' jieh kurtikosteroidi, it-tabib jista' jirrakkomanda medicini alternattivi sabiex jiġu mmanigġjati l-problemi bil-fwied.
- Li l-immunità preeżistenti għolja kontra l-vettur tista' tnaqqas l-effikaċja tat-terapija b'Hemgenix; il-pazjenti huma mistennija li jiġu vvalutati għat-titru ta' antikorpi kontra AAV5 newtralizzanti preeżistenti qabel it-trattament b'Hemgenix.
- Li mhux il-pazjenti kollha jistgħu jibbenifikaw mit-trattament b'Hemgenix. Il-pazjenti li ma jirrispondux għat-trattament xorta jiġu esposti għal riskji fit-tul.
- Dettalji dwar kif jistgħu jingħarfu r-riskji potenzjali importanti tat-trażmissjoni orizzontali u tal-linja ġerminali, l-iżvilupp ta' inibituri tal-Fattur IX, it-tumuri malinni fir-rigward tal-integrazzjoni tal-ġenom u tal-vettur, u t-tromboemboliżmu u kif dawn jistgħu jitnaqqsu permezz ta' monitoraġġ regolari kif rakkomandat mit-tobba, inkluż li:
 - Il-pazjent għandu jfittex parir mediku immedjat għal kwalunkwe sintomi li jissuggerixxu avveniment tromboemboliku.
 - Il-pazjenti rġiel ta' potenzjal riproduttiv jew is-shab nisa tagħhom għandhom jużaw kontraċezzjoni tat-tip barriera għal sena wara l-ghoti ta' Hemgenix. Li Hemgenix għandu komponent ta' vettur virali u li jista' jkun assoċjat ma' riskju miżjud ta' tumur malinn. Huwa meħtieġ monitoraġġ regolari tal-fwied għal tal-inqas 5 snin wara t-trattament b'Hemgenix f'pazjenti b'fatturi ta' riskju preeżistenti għal karċinoma epatoċellulari.
 - Il-pazjenti m'għandhomx jagħtu demm, semen jew organi, tessuti, u ċelluli għal trapjant
- Li l-pazjent se jirċievi kard tal-pazjent li għandha tintwera lil kwalunkwe tabib jew infermier kull meta l-pazjent ikollu appuntamenti mediku.
- L-importanza tal-partecipazzjoni fir-reġistru tal-pazjenti għas-sorveljanza fit-tul ta' 15-il sena.

Il-messaġġi ewlenin tal-Kard tal-Pazjent:

Għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa

- Din il-kard għandha l-għan li tinforma lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa li l-pazjent irċieva Hemgenix għall-Emofilja B
- Il-pazjent għandu juri l-kard tal-pazjent lil tabib jew infermier kull meta jkollu appuntamenti
- Il-pazjent għandu jfittex parir mediku għal kwalunkwe sintomu li jissuggerixxi avveniment tromboemboliku
- Il-pazjent għandu jagħmel testijiet u eżamijiet tad-demmi regolari kif ordnat mit-tabib tiegħu
- Il-kard għandha twissi lill-professjonisti tal-kura tas-saħħa li l-pazjent jista' jkollu bżonn jirċievi trattament bil-kortikosteroidi għall-imminimizzar tar-riskju ta' epatotossicità b'Hemgenix.
- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġu kkaratterizzati aktar l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' etranacogene dezaparvovec f'pazjenti adulti b'Emofilja B severa u moderatament severa (defiċjenza kongenitali tal-Fattur IX) mingħajr storja ta' inibituri tal-Fattur IX, l-MAH għandu jissottometti r-rapport ta' analiżi finali ta' studju minn reġistru, skont protokoll miftiehem.	31 ta' Diċembru 2044

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a(4) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tiġi kkonfermata l-effikaċja u s-sigurtà ta' etranacogene dezaparvovec f'pazjenti adulti b'Emofilja B severa u moderatament severa (defiċjenza kongenitali tal-Fattur IX) mingħajr storja ta' inibituri tal-Fattur IX, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati finali (5 snin ta' <i>data</i>) tal-Istudju CT-AMT-061-02 b'54 individwu.	31 ta' Ottubru 2025
Sabiex tiġi kkonfermata l-effikaċja u s-sigurtà ta' etranacogene dezaparvovec f'pazjenti adulti b'Emofilja B severa u moderatament severa (defiċjenza kongenitali tal-Fattur IX) mingħajr storja ta' inibituri tal-Fattur IX, irrISPettivament mit-titru tal-antikorpi newtralizzanti anti-AAV5 fil-linja bażi, l-MAH għandu jissottometti r-rapport ta' analiżi interim ta' segwitu ta' sena wara li jiġu rreġistrati l-ewwel 50 individwu fl-Istudju CSL222_4001.	31 ta' Diċembru 2026

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

IL-KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Hemgenix 1 x 10¹³ kopji tal-ġenoma/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni etranacogene dezaparvovec

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL ta' etranacogene dezaparvovec fih 1 x 10¹³ kopji tal-ġenoma.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, polysorbate-20, potassium chloride, potassium dihydrogen phosphate, sodium chloride, sodium hydrogen phosphate, hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH), ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunnett ta' 10 mL x (numru ta' kunjetti għad-dożi tal-pazjenti)

Pakkett speċifiku għall-pazjent li fih ammont suffiċjenti ta' kunjetti biex tingħata doża lil kull pazjent

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jintuża darba biss

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal użu għol-vini wara d-dilwizzjoni

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friża.

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI
JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Din il-medicina fiha organiżmi ġenetikament modifikati.
Armi kif jitolbu l-liġijiet lokali għall-iskart farmaċewtiku.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1715/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Hemgenix 1 x 10¹³ kopji tal-ġenoma/mL konċentrat sterili
etranacogene dezaparvovec
Għall-użu fil-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

10 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Hemgenix 1 x 10¹³ kopja tal-ġenoma/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni etranacogene dezaparvovec

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- It-tabib tiegħek jagħtik Kard tal-Pazjent. Aqraha sew u segwi l-istruzzjonijiet li jidhru fuqha.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Hemgenix u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Hemgenix
3. Kif għandu jingħata Hemgenix
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Hemgenix
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Hemgenix u għalxiex jintuża

X'inhum Hemgenix u għalxiex jintuża

Hemgenix huwa prodott ta' terapija tal-ġeni li fih is-sustanza attiva etranacogene dezaparvovec. Prodott ta' terapija tal-ġeni jaħdem billi jipprovdi ġene lill-ġisem biex jikkoreġi difett ġenetiku.

Hemgenix jintuża għat-trattament ta' Emofilja B severa u moderatament severa (nuqqas kongenitali tal-Fattur IX) f'adulti li m'għandhomx inibituri attwali jew passati (antikorpi newtralizzanti) kontra l-proteina tal-Fattur IX.

Nies bl-Emofilja B jitwieldu b'forma mibdula ta' ġene meħtieġa biex tagħmel il-Fattur IX, proteina essenzjali meħtieġa biex id-demm jagħqad u biex jitwaqqaf kwalunkwe ħruġ ta' demm. Nies bl-Emofilja B għandhom livelli insuffiċjenti ta' Fattur IX u huma suxxettibbli għal episodji interni jew esterni ta' ħruġ ta' demm.

Kif jaħdem Hemgenix

Is-sustanza attiva f'Hemgenix hija bbażata fuq virus li ma jikkawżax mard fil-bnedmin. Dan il-virus ġie modifikat sabiex ma jkunx jista' jinfirex fil-ġisem iżda jista' jipprovdi kopja tal-ġene tal-Fattur IX liċ-ċelloli tal-fwied. Dan jippermetti lill-fwied jipproduċi l-proteina tal-Fattur IX u jgħolli l-livelli tal-Fattur IX li jaħdem fid-demm. Dan jgħin lid-demm jagħqad b'mod aktar normali u jipprevjeni jew inaqqas l-episodji ta' ħruġ ta' demm.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Hemgenix

M'għandekx tingħata Hemgenix

- Jekk inti allergiku għas-sustanza attiva jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- Jekk tbat i minn infezzjoni attiva li hija jew infezzjoni akuta (għal żmien qasir), jew infezzjoni kronika (fit-tul) li mhix ikkontrollata bil-medicini.
- Jekk il-fwied tiegħek ma jaħdimx sew minhabba fibrozi avvanzata tal-fwied (ċikatriċi u thaxxin tat-tessut), jew ċirrozi (ċikatriċi minhabba ħsara fil-fwied fit-tul).

Jekk xi waħda minn dawn ta' hawn fuq tapplika għalik, jew jekk m'intix ċert minn xi waħda minn dawn ta' hawn fuq, jekk jogħġbok kellew lit-tabib tiegħek qabel ma tircievi Hemgenix.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Qabel it-trattament b'Hemgenix

It-tabib tiegħek se jwettaq diversi testijiet **qabel** ma tingħata t-trattament b'Hemgenix.

Testijiet tad-demw għall-antikorpi

It-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet tad-demw biex jiċċekkja għal ċerti antikorpi (proteini) qabel it-trattament b'Hemgenix, inkluż:

- Testijiet tad-demw biex jiċċekkja l-preżenza ta' antikorpi fid-demw tiegħek diretti kontra l-proteina tal-Fattur IX uman (inibituri tal-Fattur IX).
Jekk tittestja pożittiv(a) għal dawn l-antikorpi, isir test ieħor madwar ġimagħtejn wara. Jekk ir-riżultati kemm tat-test inizjali kif ukoll tat-test mill-ġdid ikunu pożittivi, l-għoti ta' Hemgenix ma jinbediex.
- Jistgħu jsiru wkoll testijiet tad-demw biex jiġi ċċekkjat l-ammont ta' antikorpi fid-demw tiegħek diretti kontra t-tip ta' virus użat biex isir Hemgenix.

Is-saħħa tal-fwied

Sabiex jiddeċiedi jekk din il-medicina hijiex adattata għalik, it-tabib tiegħek se jiċċekkja l-istat tas-saħħa tal-fwied tiegħek qabel ma tibda t-trattament b'Hemgenix u se jwettaq:

- Testijiet tad-demw biex jiċċekkja l-livell tal-enzimi tal-fwied fid-demw tiegħek
- Ultrasound tal-fwied
- Ittestjar bl-elastografija biex jiċċekkja għal ċikatriċi jew thaxxin tal-fwied tiegħek.

Waqt jew ftit wara l-infuzjoni ta' Hemgenix

It-tabib tiegħek ser jimmonitorjak **waqt jew ftit wara** l-infuzjoni ta' Hemgenix.

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

Effetti sekondarji relatati mal-infuzjoni jistgħu jseħħu waqt jew ftit wara li tingħata l-infuzjoni (drip) ta' Hemgenix. It-tabib tiegħek ser jimmonitorjak waqt l-infuzjoni ta' Hemgenix u għal mill-inqas 3 sigħat wara li tingħata Hemgenix.

- Is-sintomi ta' dawn l-effetti sekondarji huma elenkati f'sezzjoni 4 "Effetti sekondarji possibbli". Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek **immedjatament** jekk tesperjenza dawn is-sintomi jew xi sintomi oħra waqt jew ftit wara l-infuzjoni.
- Skont is-sintomi tiegħek, l-infuzjoni tiegħek tista' tingħata aktar bil-mod jew titwaqqaf għal xi żmien. Jekk l-infuzjoni tiġi interrotta, tista' terġa' tinbeda b'rata aktar bil-mod meta r-reazzjoni għall-infuzjoni tkun għaddiet. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra wkoll jekk għandekx tingħata kortikosteroidi (eż. prednisolone jew prednisone) biex jgħinek timmaniġġja r-reazzjoni għall-infuzjoni.

Wara t-trattament b'Hemgenix

Wara t-trattament b'Hemgenix, it-tabib tieghek ser ikompli jiċċekkja le s-saħħa. Huwa **importanti** li **tiddiskuti l-iskeda għal dawn** it-testijiet **tad-demm** mat-tabib tieghek sabiex ikunu jistgħu jsiru kif meħtieġ.

Enzimi tal-fwied

Hemgenix se jwassal għal rispons fis-sistema immunitarja tieghek li jista' jwassal għal livell oġġla ta' ċerti enzimi tal-fwied fid-demm tieghek imsejja transaminases (transaminite). It-tabib tieghek ser jimmonitorja regolarment il-livelli tal-enzimi tal-fwied tieghek biex jiżgura li l-medicina qed taħdem kif suppost:

- Fl-ewwel 3 xhur, tal-inqas, wara li tingħata Hemgenix, ser isirulek testijiet tad-demm darba fil-gimgha biex jimmonitorjaw il-livelli tal-enzimi tal-fwied tieghek.
 - Jekk tesperjenza zieda fl-enzimi tal-fwied, jista' jkollok testijiet tad-demm aktar frekwenti biex jiġu ċċekkjati l-livelli tal-enzimi tal-fwied tieghek, sakemm dawn jergħu lura għan-normal. Jista' jkollok bżonn tiegħu wkoll medicina oħra (kortikosteroidi) biex timmaniġġja dawn l-effetti sekondarji.
 - It-tabib tieghek jista' wkoll jagħmel testijiet addizzjonali biex jeskludi kawżiet oħra għaż-zieda fl-enzimi tal-fwied tieghek, jekk ikun hemm bżonn, f'konsultazzjoni ma' tabib b'esperjenza fil-mard tal-fwied.
- It-tabib tieghek se jirrepeti t-testijiet tal-ittestjar tal-enzimi tal-fwied kull tliet xhur mir-4 xahar sa sena wara li tingħata Hemgenix biex ikompli jiċċekkja s-saħħa tal-fwied tieghek. Fit-tieni sena wara li tingħata Hemgenix, it-tabib tieghek se jsegwi l-enzimi tal-fwied tieghek kull sitt xhur. Wara t-tieni sena, it-tabib tieghek se jiċċekkja l-enzimi tal-fwied tieghek kull sena għal mill-inqas 5 snin wara li tingħata Hemgenix.

Livelli ta' Fattur IX

It-tabib tieghek se jiċċekkja regolarment il-livelli tieghek tal-Fattur IX biex jara jekk it-trattament b'Hemgenix kienx ta' suċċess.

- Tal-inqas matul l-ewwel 3 xhur wara li tingħata Hemgenix, ser ikollok testijiet tad-demm darba fil-gimgha biex jiġu mmonitorjati l-livelli tieghek tal-Fattur IX.
- It-tabib tieghek se jirrepeti dawn it-testijiet kull tliet xhur mir-4 xahar sa sena wara li tingħata Hemgenix biex ikompli jiċċekkja l-livell tieghek tal-Fattur IX. Fit-tieni sena wara li tingħata Hemgenix, it-tabib tieghek se jiċċekkja l-livelli tieghek tal-Fattur IX kull sitt xhur. Minn hemm 'il quddiem, it-tabib tieghek se jiċċekkjahom kull sena għal tal-inqas 5 snin wara li tingħata Hemgenix.
- Jekk tesperjenza zieda fl-enzimi tal-fwied jew ikollok bżonn tiegħu medicina oħra (eż. kortikosteroidi), ser ikollok testijiet tad-demm aktar frekwenti biex jiċċekkjaw il-livelli tieghek ta' Fattur IX, sakemm l-enzimi tal-fwied tieghek jergħu lura għan-normal jew tieqaf tiegħu l-medicina addizzjonali tieghek.

Użu ta' trattamenti oħra għall-Emofilja

Wara l-użu ta' Hemgenix, kellem lit-tabib tieghek dwar jekk għandekx, jew meta għandek, twaqqaf it-trattamenti l-oħra tieghek għall-Emofilja u fasslu pjan ta' trattament dwar x'għandek tagħmel f'każ ta' operazzjoni, trawma, fsada, jew kwalunkwe proċedura li potenzjalment tista' żżid ir-riskju ta' ħruġ ta' demm. Huwa importanti ħafna li tkompli l-monitoraġġ u ż-żjarat għand it-tabib tieghek biex jiġi stabbilit jekk għandekx bżonn tiegħu trattamenti oħra biex timmaniġġja l-Emofilja.

Tagħqid anormali tad-demm (avvenimenti tromboemboliċi)

Wara t-trattament b'Hemgenix, il-livell tieghek tal-proteina tal-Fattur IX jista' jżid. F'xi

pazjenti, jista' jizdied għal livelli oghla mill-medda normali għal xi perjodu ta' żmien.

- Livelli ta' Fattur IX għoljin aktar mis-soltu jistgħu jkunu l-kawża li d-demm tiegħek jagħqad b'mod anormali, u jizdied ir-riskju ta' emboli tad-demmm, bħal fil-pulmun (tromboemboliżmu pulmonari) jew f'vina jew arterja fir-rigħel (trombozi fil-vini jew fl-arterji). Dan ir-riskju teoretiku huwa baxx minhabba n-nuqqas tiegħek fil-kaskata tat-tagħqid tad-demmm li titwieled bih meta mqabbel ma' individwi f'saħħithom.
- Tista' tkun f'riskju ta' tagħqid anormali tad-demmm, jekk għandek problemi eżistenti minn qabel bil-qalb u l-vini u l-arterji (eż. storja medika ta' mard tal-qalb (mard kardjovaskulari), arterji ħoxnin u ibsin (arterjosklerozi), pressjoni tad-demmm għolja (pressjoni għolja), jew jekk inti dijabetiku jew għandek aktar minn 50 sena.
- It-tabib tiegħek ser jimmonitorjalek id-demmm regolarment għal kwalunkwe anormalità potenzjali fil-livelli tal-Fattur IX, b'mod partikolari jekk tkompli tirċievi l-profilassi tiegħek ta' rutina tal-Fattur IX (terapija ta' sostituzzjoni tal-Fattur IX) wara l-ghoti ta' Hemgenix (ara wkoll sezzjoni 3 "Kif tuża Hemgenix").
- Kellem lit-tabib tiegħek immedjatement, jekk tosserva sinjali ta' tagħqid anormali, bħal uġiġħ f'daqqa fis-sider, qtugħ ta' nifs, bidu f'daqqa ta' dgħufija fil-muskoli, telf ta' sensazzjoni u/jew bilanċ, tnaqqis fl-attenzjoni, diffikultà biex titkellem, jew nefha f'sieq waħda jew fit-tnejn.

L-evitar ta' donazzjonijiet ta' demm u donazzjonijiet għat-trapjanti

Is-sustanza attiva f'Hemgenix tista' tiġi eliminata temporanjament mid-demmm, is-semen, il-ħalib tas-sider jew il-ħmieġ tal-ġisem tiegħek, proċess imsejjah taħrif (ara wkoll sezzjoni 2 "Tqala, treddiġ u fertilità").

Sabiex jiġi żgurat li nies mingħajr Emofilja B ma jkunux esposti għad-DNA ta' Hemgenix permezz tal-proċess tat-taħrif f'ġismek u/jew fis-semen tiegħek, mhux se tkun tista' tagħti d-demmm, semen, jew organi, tessuti u ċelloli għal trapjant wara li tkun ġejt ittrattat b'Hemgenix.

Pazjenti immunokompromessi jew pazjenti bl-HIV jew infezzjoni oħra

Jekk għandek problemi bis-sistema immunitarja tiegħek (inti immunokompromess), qed tingħata jew ser tingħata trattament li jrażżan lis-sistema immunitarja tiegħek, jew għandek l-HIV jew infezzjoni oħra ġdida jew riċenti, it-tabib tiegħek se jiddeċiedi fejn tista' tirċievi Hemgenix.

Antikorpi newtralizzanti kontra proteini tal-Fattur IX (inibituri tal-Fattur IX)

Antikorpi newtralizzanti kontra proteini tal-Fattur IX jistgħu jwaqqfu lil Hemgenix milli jaħdem kif suppost. It-tabib tiegħek jista' jiċċekkja id-demmm għal dawn l-antikorpi, jekk ikollok ħruġ ta' demmm mhux ikkontrollat, jew li jerga' jseħħ wara li tkun ingħatajt Hemgenix (ara wkoll sezzjoni 3 "Kif għandek tuża Hemgenix").

L-ghoti mill-ġdid ta' terapija tal-ġeni fil-futur

Wara li tingħata Hemgenix, is-sistema immunitarja tiegħek se tipproduċi antikorpi għall-qoxra tal-vettur AAV. Għadu mhux magħruf jekk it-terapija b'Hemgenix tistax tiġi ripetuta, jew taħt liema kondizzjonijiet. Għadu mhux magħruf lanqas jekk jistax ikun possibbli l-użu sussegwenti ta' terapija tal-ġeni oħra jew taħt liema kondizzjonijiet.

Riskju ta' tumuri malinni potenzjalment assoċjati ma' Hemgenix

- Hemgenix se jidhol fiċ-ċelloli tal-fwied u jista' possibbilment jidhol fid-DNA taċ-ċelloli tal-fwied jew fid-DNA ta' ċelloli oħra tal-ġisem. B'konsegwenza ta' dan, Hemgenix jista' jikkontribwixxi għal riskju ta' kanċer, bħal kanċer tal-fwied (karċinoma epatoċellulari).

Għalkemm s'issa m'hemm l-ebda evidenza ta' dan fl-istudji kliniċi, dan jibqa' possibbli minhabba n-natura tal-medicina. Għaldaqstant għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

- Jekk inti pazjent b'fatturi ta' riskju eżistenti minn qabel għal karċinoma epatoċellulari (eż. għandek fibrozi tal-fwied (ċikatriċi u tħaxxin tal-fwied), jew Epatite B, Epatite Ċ, fwied xaħmi (mard tal-fwied xaħmi mhux alkoholiku (NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease)), jew tixrob l-alkohol b'mod eċċessiv), it-tabib tiegħek se jimmonitorja regolarment (eż. kull sena) is-saħħa tal-fwied tiegħek fit-tul għal mill-inqas 5 snin wara l-għoti ta' Hemgenix u jwettaq it-testijiet li ġejjin:
 - Ultrasound tal-fwied kull sena u
 - Test tad-demem kull sena biex jiċċekkja kienx hemm żidiet fl-hekk imsejja alpha-fetoprotein.
- Wara t-trattament b'Hemgenix, tkun mistenni li tirreġistra fi studju ta' segwitu li għandu jgħin fl-istudju tas-sigurtà fit-tul tat-trattament għal 15-il sena, kemm ikompli jahdem tajjeb u kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkun marbut mat-trattament. F'każ ta' kanċer, it-tabib tiegħek jista' jiehru kampjun tal-kanċer tiegħek (bijopsija) biex jiċċekkja jekk Hemgenix daħalx fid-DNA taċ-ċelloli.

Tfal u adolexxenti

Hemgenix ma ġiex studjat fi tfal jew adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena.

Mediċini ohra u Hemgenix

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini ohra.

Jekk qed tieħu mediċini li huma magħrufa li jagħmlu ħsara lill-fwied (medicina epatotossika), it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jista' jkollok b'żonn twaqqaf din il-medicina biex tkun tista' tirċievi Hemgenix.

Tqala, treddigh u fertilità

M'hemm l-ebda data dwar l-użu ta' Hemgenix f'nisa b'Emofilja B.

Jekk inti tqila jew qed tredra, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tingħata Hemgenix.

- It-trattament b'Hemgenix mhuwiex rakkomandat f'nisa li jistgħu joħorġu tqal. Għadu mhux magħruf jekk Hemgenix jistax jintuza b'mod sigur f'dawn il-pazjenti peress li l-effetti fuq it-tqala u t-tarbija fil-ġuf mhuwiex magħrufa.
- Hemgenix m'għandux jintuza waqt it-tqala. Mhux magħruf jekk dan il-prodott mediċinali jistax jikkawża ħsara lit-tarbija fil-ġuf meta jingħatalek waqt it-tqala.
- Hemgenix m'għandux jintuza waqt it-treddigh. Mhux magħruf jekk din il-medicina tiġix eliminata mill-halib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi ma jistax jiġi eskluż.

L-użu ta' kontraċezzjoni u l-evitar ta' tqala fis-sieħba tal-pazjent għal perjodu ta' żmien

Wara li pazjent raġel ikun ġie ttrattat b'Hemgenix, il-pazjent u kwalunkwe sieħba għandhom jevitaw it-tqala għal 12-il xahar. Għandek tuza kontraċezzjoni effettiva (eż. kontraċezzjoni b'barriera bħal kondom jew dijaframma). Dan sabiex jiġi evitat ir-riskju teoretiku li l-ġene tal-Fattur IX mit-trattament tal-missier b'Hemgenix jiġi trażmess lit-tifel/tifla b'konsegwenzi mhux magħrufa. Għall-istess raġuni, pazjenti rġiel m'għandhomx jagħtu s-semen. Iddiskuti mat-tabib tiegħek liema metodi

ta' kontraċezzjoni huma adattati.

Sewqan u thaddim ta' magni

Hemgenix għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Sturdament temporanju, gheja, u wġiħ ta' ras sehħew ftit wara l-infużjoni ta' Hemgenix. Jekk int affettwat, għandek toqgħod attent sakemm tkun ċert li Hemgenix m'għandux effett hażin fuq il-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni. Kellem lit-tabib tiegħek dwar dan.

Hemgenix fih sodium u potassium

- Din il-medicina fiha 35.2 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 1.8% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.
- Dan il-prodott medicinali fih ammont ta' potassium, anqas minn 1 mmol (39 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mill-potassium'.

3. Kif għandu jingħata Hemgenix

Hemgenix se jingħatalek f'ambjent ta' spatar taħt id-direzzjoni ta' tabib b'esperjenza u mħarreg fit-trattament tal-kundizzjoni tiegħek ta' Emofilja B.

Hemgenix se jingħatalek **darba biss** permezz ta' infużjoni (drip) wahda bil-mod ġo vina. L-infużjoni normalment tieħu minn siegħa sa sagħtejn biex titlesta.

It-tabib tiegħek ser jikkalkula d-doża korretta għalik, abbażi tal-piż tal-ġisem tiegħek.

Twaqqif tat-trattament tal-Fattur IX eżoġenu

- Jista' jieħu diversi ġimghat biex isir evidenti t-titjib fil-kontroll tal-ħruġ ta' demm wara l-infużjoni ta' Hemgenix, u jista' jkollok bżonn tkompli t-terapija tiegħek ta' sostituzzjoni bil-Fattur IX eżoġenu matul l-ewwel ġimghat wara l-infużjoni ta' Hemgenix.
- It-tabib tiegħek ser jimmonitorjalek id-demm regolarment għal-livelli ta' attività tal-Fattur IX, jiġifieri kull ġimgha għal mill-inqas l-ewwel 3 xhur, u f'intervalli regolari minn hemm 'il quddiem, u ser jiddeċiedi jekk u meta għandekx tircievi, tnaqqas jew twaqqaf it-terapija tiegħek tal-Fattur IX eżoġenu (ara sezzjoni 2).

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar l-użu ta' Hemgenix staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu osservati fi studji kliniċi b'Hemgenix.

Komuni hafna (jistgħu jseħħu f'aktar minn pazjent 1 minn kull 10)

- Uġiħ ta' ras
- Żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied fid-demm (żieda fl-Alanine aminotransferase)
- Żieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied fid-demm (żieda fl-Aspartate aminotransferase)
- Mard li jixbah lill-influwenza
- Żieda fil-livelli ta' proteina C-reattiva, markatur tal-infjammazzjoni
- Reazzjoni relatata mal-infużjoni (reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva), reazzjoni fis-sit

tal-infużjoni, sturdament, ħakk fl-għajnejn (pruritu), ħmura tal-ġilda (fwawar), uġiġħ fil-parti ta' fuq taż-żaqq (addominali), raxx bil-ħakk (urtikarja), skumdità fis-sider, u deni)

Komuni (jistgħu jseħħu sa f'pazjent 1 minn kull 10)

- Sturdament
- Thossok imdardar (Nawsja)
- Għeja
- Thossok ġeneralment ma tiflaħx (Ma thossokx tajjeb)
- Żieda fil-livelli tad-demem ta' bilirubina, sustanza safra mid-degradazzjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demem
- Żieda fil-livelli fid-demem ta' creatine phosphokinase, enzima (proteina) li tinsab l-aktar fil-qalb, fil-moħħ u fil-muskoli skelettriċi

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħżen Hemgenix

L-informazzjoni li ġejja hija maħsuba għat-tobba biss.

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u l-kartuna wara JIS.

Aħżen fi friġġ (2 °C - 8 °C). Tagħmlux fil-friża.

Aħżen il-kunjetti fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Iddilwixxi qabel l-użu.

Ladarba jiġi dilwit b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride ta' 9 mg/mL (0.9%) Hemgenix jista' jinħażen f'temperatura' 15 °C - 25 °C fil-borża tal-infużjoni protett mid-dawl għal mhux aktar minn 24 siegħa wara li tiġi ppreparata d-doża.

Tużax din il-medicina jekk tinnota frak, soluzzjoni mċajpra jew ta' kulur differenti.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Hemgenix

- Is-sustanza attiva hi etranacogene dezaparvovec. Kull mL ta' etranacogene dezaparvovec fih 1×10^{13} kopji tal-ġene (gc)/mL.
- Is-sustanzi mhux attivi (eċċipjenti) l-oħra huma sucrose, polysorbate-20, potassium chloride, potassium dihydrogen phosphate, sodium chloride, sodium hydrogen phosphate, hydrochloric acid (għall-aġġustament tal-pH), ilma għall-injezzjonijiet (ara wkoll sezzjoni 2 "Hemgenix fih sodium u potassium").

Din il-medicina fiha organiżmi ġenetikament modifikati.

Kif jidher Hemgenix u l-kontenut tal-pakkett

Hemgenix huwa konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Hemgenix huwa soluzzjoni ċara u bla kulur.

Hemgenix jiġi fornut f'kunjett li fih 10 mL ta' etranacogene dezaparvovec.

In-numru totali ta' kunjetti f'kull pakkett jikkorrispondi mar-rekwiżit tad-dożaġġ għall-pazjent individwali, skont il-piż tal-ġisem tiegħu, u jidher fuq il-pakkett.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq y Manifattur

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
D-35041 Marburg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Česká republika

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

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Danmark

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Nederland

CSL Behring BV
Tel: +31 85 111 96 00

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84810

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Eesti

CentralPharma Communications OÜ Tel:
+3726015540

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 1040

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Polska

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

España

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

France

CSL Behring SA
Tél: +33 1 53 58 54 00

România

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

Hrvatska

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

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 EPIE
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA Tel: +371
6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB Tel: +370
5 243 0444

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini:

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

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professionisti tal-kura tas-saħħa biss:

Importanti: Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) qabel tużah.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel ma tmiss jew tagħti l-prodott mediċinali

Dan il-prodott mediċinali fih organiżmi ġenetikament modifikati (GMOs).

Għandu jintlibes tagħmir protettiv personali, inklużi ingwanti, gogils tas-sigurtà, hwejjeġ protettivi u maskri, waqt il-preparazzjoni u l-amministrazzjoni ta' etranacogene dezaparvovec.

Preparazzjoni ta' etranacogene dezaparvovec qabel l-għoti

1. Uża tekniki asettici waqt il-preparazzjoni u l-ghoti ta' etranacogene dezaparvovec.
2. Uża l-kunjett(i) ta' etranacogene dezaparvovec darba biss (kunjett(i) għal użu ta' darba biss)).
3. Ivverifika d-doża meħtieġa ta' etranacogene dezaparvovec abbażi tal-piż tal-ġisem tal-pazjent. In-numru totali ta' kunjetti f'kull pakkett lest jikkorrispondi mar-rekwiżit tad-dożaġġ għal kull pazjent individwali abbażi tal-piż tal-ġisem.
4. Etranacogene dezaparvovec għandu jiġi dilwit b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) qabel l-ghoti.
 - Iġbed il-volum tad-doża kkalkulata ta' Hemgenix (f'mL) mill-borża (boroż) tal-infużjoni ta' 500 mL b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Il-volum li għandu jingibed se jvarja skont il-piż tal-ġisem tal-pazjent.
 - o Għal pazjenti b'< 120 kg ta' piż tal-ġisem, iġbed il-volum ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni li jikkorrispondi għad-doża totali ta' Hemgenix (f'mL) minn borża waħda tal-infużjoni ta' 500 mL.
 - o Għal pazjenti b'≥120 kg ta' piż tal-ġisem, iġbed il-volum ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni li jikkorrispondi għad-doża totali ta' Hemgenix (f'mL) minn żewġ boroż tal-infużjoni ta' 500 mL, billi tiġbed nofs il-volum minn kull waħda miż-żewġ boroż tal-infużjoni ta' 500 mL.
 - Sussegwentement zid id-doża meħtieġa ta' Hemgenix mal-borża (boroż) tal-infużjoni biex il-volum totali f'kull borża tal-infużjoni jerga' lura għal 500 mL.
5. Zid id-doża ta' Hemgenix direttament fis-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Iżzidx id-doża ta' Hemgenix fl-arja fil-borża tal-infużjoni waqt id-dilwizzjoni.
6. Aqleb il-borża (boroż) tal-infużjoni ta' taħt fuq bil-mod għal mill-inqas 3 darbiet biex tħallat is-soluzzjoni u tiżgura d-distribuzzjoni uniformi tal-prodott dilwit.
7. Biex tevita r-ragħwa:
 - Thawwadx il-kunjett(i) ta' etranacogene dezaparvovec u l-borża (boroż) tal-infużjoni ppreparat(i).
 - Tużax labar tal-filtri waqt il-preparazzjoni ta' etranacogene dezaparvovec.
8. Biex jitnaqqas ir-riskju ta' tixrid u/jew il-formazzjoni ta' aerosol, il-borża (boroż) tal-infużjoni għandhom jiġu pprovduti mqabbda ma' tubu tal-infużjoni mimli minn qabel b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) sterili.
9. It-tubi tal-infużjoni mimlijin għal-lest b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) sterili għandhom jiġu konnessi mal-linja prinċipali tal-infużjoni ġol-vini mhejjija wkoll b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) sterili qabel l-użu.
10. Uża biss soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) peress li l-istabbiltà ta' etranacogene dezaparvovec ma gietx determinata b'soluzzjonijiet u dilwenti oħra.
11. Tagħtix l-infużjoni tas-soluzzjoni dilwita ta' etranacogene dezaparvovec fl-istess linja ġol-vini ma' xi prodotti oħra.
12. Tużax linja ċentrali jew port.

Għoti

13. Etranacogene dezaparvovec dilwit għandu jiġi spezzjonat viżwalment qabel l-ghoti. L-etranacogene dezaparvovec dilwit għandu jkun soluzzjoni ċara u bla kulur. Jekk il-borża tal-infużjoni jkun fiha l-frak, tidher imċajpra jew ta' kulur differenti, tużax etranacogene dezaparvovec.
14. Uża l-prodott wara d-dilwizzjoni mill-aktar fis possibbli. M'għandekx taqbez il-ħin għall-ħażna tal-prodott dilwit lil hinn minn dak ipprovdut fl-SmPC f'sezzjoni 6.3.
15. Uża filtru integrat (in-line) ta' 0.2 µm magħmul minn polyethersulfone (PES).
16. Is-soluzzjoni dilwita ta' etranacogene dezaparvovec trid tingħata f'vina periferali b'linja separata ta' infużjoni ġol-vini minn kateter periferali ġol-vini.
17. Is-soluzzjoni ta' etranacogene dezaparvovec għandha tiġi infuża bi qbil strett mar-rata(i) ta' infużjoni pprovduta(i) fl-SmPC f'sezzjoni 4.2. L-ghoti għandu jitlesta fi żmien ≤ 24 siegħa wara l-preparazzjoni tad-doża (ara l-SmPC sezzjoni 4.2).
18. Wara li l-kontenut kollu tal-borża (boroż) tal-infużjoni jiġi infuż, il-linja tal-infużjoni għandha titlaħlaħ bl-istess rata ta' infużjoni b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) biex jiġi żgurat li etranacogene dezaparvovec jingħata kollu.

Miżuri li għandhom jittiehdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

F'każ ta' esponiment aċċidentali għandha tiġi segwita l-gwida lokali għall-iskart farmaċewtiku.

- F'każ ta' esponiment aċċidentali fl-għajnejn, laħlaħ l-għajnejn bl-ilma immedjament għal mill-inqas 15-il minuta. Tużax soluzzjoni tal-alkoħol.
- F'każ ta' esponiment aċċidentali għal labra ta' siringa, aghmel li mill-ferita joħroġ id-demm u aħsel iż-żona tal-injezzjoni sew bis-sapun u l-ilma.
- F'każ ta' esponiment aċċidentali għall-ġilda, iż-żona affettwata għandha titnaddaf sewwa bis-sapun u l-ilma għal mill-inqas 15-il minuta. Tużax soluzzjoni tal-alkoħol.
- F'każ ta' inalazzjoni aċċidentali, hu lill-persuna fl-arja friska.
- F'każ ta' esponiment orali aċċidentali, laħlaħ il-ħalq b'ammont abbondanti ta' ilma.
- F'kull każ, sussegwentement ikseb attenzjoni medika.

L-uċuħ tax-xogħol u l-materjali li potenzjalment ġew f'kuntatt ma' etranacogene dezaparvovec għandhom jiġu dekontaminati b'diżinfettant xieraq b'attività viriċida (eż. diżinfettant li jirrilaxxa l-chlorine bħal hypochlorite li fih 0.1% ta' chlorine disponibbli (1000 ppm)) wara l-użu.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża u materjal li jintrema li setgħu ġew f'kuntatt ma' Hemgenix (skart solidu u likwidu) għandhom jintremew kif jitolbu l-liġijiet lokali għall-iskart farmaċewtiku. Ir-riskju ta' effett hażin għas-saħħa tal-bniedem wara esponiment aċċidentali għal Hemgenix u r-riskji ambjentali huma, madankollu, meqjusa negligibbli.

Il-persuni li jiehdu hsieb il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar l-immaniġġjar xieraq ta' materjal ta' skart iġġenerat minn anċillari mediċinali kkontaminati waqt l-użu ta' Hemgenix.

L-uċuħ tax-xogħol u l-materjali li potenzjalment ġew f'kuntatt ma' etranacogene dezaparvovec għandhom jiġu dekontaminati b'diżinfettant xieraq b'attività viriċida (eż. diżinfettant li jirrilaxxa l-chlorine bħal hypochlorite li fih 0.1% ta' chlorine disponibbli (1000 ppm)) wara l-użu u mbagħad jiġu awtoklavati, jekk possibbli.