

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Hemgenix 1 x 10¹³ kópií genómu/ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Etranakogén-dezaparovok je liek na génovú terapiu, ktorý exprimuje ľudský koagulačný faktor IX. Je to vektor na báze nereplikujúceho sa rekombinantného adeno-asociovaného vírusu sérotypu 5 (AAV5) obsahujúci kodónovo optimalizovanú cDNA génu pre variant R338L (FIX-Padua) ľudského koagulačného faktora IX pod kontrolou promotora špecifického pre pečeň (LP1). Etranakogén-dezaparovok je produkován v bunkách hmyzu technológiou rekombinantnej DNA.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Každý ml etranakogén-dezaparovoku obsahuje 1 x 10¹³ kópií genómu (gc).

Každá injekčná liekovka obsahuje extrahovateľný objem 10 ml koncentráta na infúzny roztok obsahujúci celkovo 1 x 10¹⁴ kópií genómu.

Celkový počet injekčných liekoviek v každom balení zodpovedá požadovanej dávke pre jednotlivého pacienta v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta (pozri časti 4.2 a 6.5).

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 35,2 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke (3,52 mg/ml).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát)

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hemgenix je indikovaný na liečbu závažnej a stredne závažnej hemofilie B (vrodený nedostatok faktora IX) u dospelých pacientov bez inhibítorov faktora IX v anamnéze.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou hemofílie a/alebo porúch krvácania. Tento liek sa má podávať v prostredí, kde je okamžite k dispozícii personál a vybavenie na liečbu reakcií súvisiacich s infúziou (pozri časti 4.4 a 4.8).

Hemgenix sa má podávať len pacientom, u ktorých sa preukázala neprítomnosť inhibítorov faktora IX. V prípade pozitívneho výsledku testu na prítomnosť inhibítorov ľudského faktora IX sa má približne do 2 týždňov vykonať opakovaný test. Ak sú výsledky počiatočného testu a opakovaného testu pozitívne, pacient by nemal dostať Hemgenix.

Okrem toho sa má pred podaním Hemgenixu vykonať východiskové vyšetrenie zdravotného stavu pečene a posúdenie titra už existujúcich neutralizačných protilátok proti AAV5; pozri časť 4.4.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Hemgenixu je jednorazová dávka 2×10^{13} gc/kg telesnej hmotnosti, čo zodpovedá 2 ml/kg telesnej hmotnosti, podaná ako intravenózna infúzia po zriedení injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (pozri časť 4.2 nižšie a časť 6.6).

Hemgenix sa môže podať iba jedenkrát.

Ukončenie profylaxie exogénnym ľudským faktorom IX

Nástup účinku liečby etranakogén-dezaparovekom sa môže dostať až v priebehu niekoľkých týždňov po podaní dávky (pozri časť 5.1). Preto môže byť počas prvých týždňov po infúzii etranakogén-dezaparoveku potrebná hemostatická podpora exogénnym ľudským faktorom IX, aby sa zabezpečilo dostatočné pokrytie faktorom IX počas prvých dní po liečbe. Po podaní dávky sa odporúča monitorovanie aktivity faktora IX (napr. týždenne počas 3 mesiacov) kvôli sledovaniu odpovede pacienta na etranakogén-dezaparovek.

Pri použití in vitro jednostupňového testu zrážanlivosti založeného na aktivovanom parciálnom tromboplastinovom čase (aPTT) na stanovenie aktivity faktora IX z krvných vzoriek pacientov môžu byť výsledky aktivity faktora IX v plazme ovplyvnené typom činidla aPTT aj referenčným štandardom použitým v teste. To je dôležité zohľadniť najmä pri zmene laboratória a/alebo reagentov použitých v teste (pozri časť 4.4). Preto sa na monitorovanie aktivity faktora IX odporúča priebežne používať ten istý test a činidlá.

V prípade, že zvýšené hladiny aktivity faktora IX v plazme nie sú dosiahnuté, dôjde k ich poklesu, alebo krvácanie nie je pod kontrolou alebo sa vráti, odporúča sa testovanie na inhibítory faktora IX po podaní dávky spoločne s testovaním aktivity faktora IX.

Osobitné skupiny populácie

Starší pacienti

U starších pacientov nie sú odporúčané žiadne úpravy dávky. U pacientov vo veku 65 rokov a starších sú k dispozícii iba obmedzené údaje (pozri časť 5.1).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchami funkcie obličiek akéhokoľvek stupňa nie sú odporúčané žiadne úpravy dávky.

Bezpečnosť a účinnosť etranakogén-dezaparoveku u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a koncovým štádiom ochorenia obličiek neboli skúmané (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchami funkcie pečene nie sú odporúčané žiadne úpravy dávky (pozri časti 4.3 a 5.2).

Bezpečnosť a účinnosť etranakogén-dezaparvoveku u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, neboli skúmané. Etranakogén-dezaparvovek je kontraindikovaný u pacientov s akútnymi alebo nekontrolovanými chronickými hepatálnymi infekciami alebo u pacientov so známou pokročilou fibrózou pečene, alebo cirhózou (pozri časť 4.3). Tento liek sa neodporúča používať u pacientov s inými závažnými poruchami pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacienti s HIV

U HIV-pozitívnych pacientov nie sú odporúčané žiadne úpravy dávky. U pacientov s kontrolovanou infekciou HIV sú k dispozícii iba obmedzené údaje.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť etranakogén-dezaparvoveku u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli skúmané. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Hemgenix sa podáva ako jednodávková intravenózna infúzia po zriedení požadovanej dávky infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Etranakogén-dezaparvovek sa nesmie podávať vo forme intravenózneho injekcie alebo bolusu.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Rýchlosť infúzie

Zriedený liek sa má podať konštantnou rýchlosťou infúzie 500 ml/hodinu (8 ml/min).

- V prípade výskytu reakcie súvisiacej s infúziou počas podania lieku sa má rýchlosť infúzie spomaliť alebo zastaviť, aby sa zabezpečila znášanlivosť pacienta. Ak sa podanie infúzie zastaví, môže sa znovu začať pomalšou rýchlosťou po tom, čo sa reakcia súvisiaca s infúziou vyrieši (pozri časť 4.4).
- Ak je rýchlosť infúzie potrebné znížiť, alebo infúziu zastaviť a znovu obnoviť podanie, roztok etranakogén-dezaparvoveku sa má podať v rámci času použiteľnosti zriedeného etranakogén-dezaparvoveku, t. j. do 24 hodín po príprave dávky (pozri časť 6.3).

Podrobné pokyny na prípravu, zaobchádzanie, opatrenia v prípade náhodnej expozície a likvidáciu Hemgenixu, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktívne infekcie, či už akútne alebo nekontrolované chronické.
- Pacienti so známou pokročilou fibrózou pečene alebo cirhózou (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Zahájenie liečby Hemgenixom

Pacienti s už existujúcimi protilátkami proti kapsidu vektora AAV5

Pred liečbou Hemgenixom sa má u pacientov stanoviť titer už existujúcich neutralizačných protilátok proti AAV5.

Už existujúce neutralizačné protilátky proti AAV5 nad titrom 1:898, na základe testu na neutralizačné protilátky proti AAV5 s rozšíreným rozsahom merania (ekvivalent titra 1:678 na základe predchádzajúceho testu z klinickej štúdie) môžu brániť expresii transgénu na požadovaných terapeutických úrovniach, a tým znížiť účinnosť terapie Hemgenixom (pozri časť 5.1).

U pacientov s neutralizačnými protilátkami anti-AAV5 nad 1:898 (ekvivalent titra 1:678 na základe testu z klinickej štúdie) sú k dispozícii obmedzené údaje. V klinických štúdiách s etranakogén-dezaparovekom sa u 1 pacienta s už prítomným titrom neutralizačných anti-AAV5 protilátok 1:3212 (zistené pomocou testu z klinickej štúdie, ekvivalent titra 1:4417 na základe testu na neutralizačné protilátky proti AAV5 s rozšíreným rozsahom merania) nepozorovala žiadna expresia faktora IX a bolo potrebné opätovné začatie profylaxie exogénnym faktorom IX (pozri časť 5.1).

V klinických štúdiách s etranakogén-dezaparovekom boli v prípade podskupiny pacientov s detekovateľnými už existujúcimi neutralizačnými anti-AAV5 protilátkami do titra 1:678 (zistené pomocou testu z klinickej štúdie, ekvivalent titra 1:898 na základe testu na neutralizačné protilátky proti AAV5 s rozšíreným rozsahom merania) priemerné hladiny aktivity faktora IX v rovnakom rozsahu, ale číselne nižšie v porovnaní s podskupinou pacientov bez detekovateľných už existujúcich neutralizačných anti-AAV5 protilátok. Obe skupiny pacientov, s detekovateľnými preexistujúcimi neutralizačnými anti-AAV5 protilátkami aj bez nich, však po podaní etranakogén-dezaparoveku vykazovali lepšiu hemostatickú ochranu v porovnaní so štandardnou profylaxiou faktorom IX (pozri časť 5.1).

Východisková funkcia pečene

Pred začatím liečby Hemgenixom by sa mali u pacienta vyhodnotiť pečeňové transaminázy a vykonať ultrazvuk a elastografia pečene. To zahŕňa:

- Testovania enzýmov (alanínaminotransferáza (ALT), aspartátaminotransferáza (AST), alkalická fosfatáza (ALP) a celkový bilirubín). Výsledky vyšetrení ALT sa majú získať do 3 mesiacov pred liečbou a testovanie ALT sa má zopakovať aspoň jedenkrát pred podaním Hemgenixu, aby sa stanovila pacientova východisková hodnota ALT.
- Ultrazukové vyšetrenie a elastografia pečene získané do 6 mesiacov pred podaním Hemgenixu.

V prípade abnormálnych výsledkov v rádiologickom vyšetrení pečene a/alebo trvalého zvýšenia pečeňových enzýmov sa odporúča zvážiť konzultáciu s hepatológom na posúdenie vhodnosti podania Hemgenixu (pozri informácie o monitorovaní funkcie pečene a faktora IX nižšie).

Reakcie súvisiace s infúziou – počas infúzie Hemgenixu alebo krátko po nej

Je možný výskyt reakcií súvisiacich s infúziou, vrátane reakcií z precitlivenosti a anafylaxie (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli reakciám súvisiacim s infúziou počas celej doby podania infúzie a najmenej 3 hodiny po ukončení infúzie.

Odporúčaná rýchlosť infúzie uvedená v časti 4.2 sa má dôsledne dodržiavať, aby sa zabezpečila znášanlivosť pacienta.

Podozrenie na reakciu súvisiacu s infúziou si vyžaduje spomalenie alebo zastavenie infúzie (pozri časť 4.2). Na základe klinického posúdenia sa pre zvládnutie reakcií súvisiacich s infúziou môže zvážiť liečba napr. kortikosteroidmi alebo antihistaminikami.

Monitorovanie po liečbe Hemgenixom

Hepatotoxicita

Intravenózne podanie vektora AAV zameraného na pečeň môže potenciálne viesť k zvýšeniu pečeňových transamináz. Predpokladá sa, že zvýšenie pečeňových transamináz vzniká v dôsledku imunitne sprostredkovaného poškodenia transdukovaných hepatocytov a môže znížiť terapeutickú účinnosť génovej terapie.

V klinických štúdiách s etranakogén-dezaparvovekom sa pozorovali prechodné, asymptomatické a prevažne mierne zvýšenia pečeňových transamináz, najčastejšie počas prvých 3 mesiacov po podaní etranakogén-dezaparvoveku. Tieto zvýšenia transamináz ustúpili buď spontánne, alebo po liečbe kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

Na zníženie rizika potenciálnej hepatotoxicity sa majú u pacienta pred liečbou vyhodnotiť pečeňové transaminázy a vykonať ultrazvuk a elastografia pečene (pozri časť 4.2). Po podaní Hemgenixu sa majú transaminázy pozorne sledovať, napr. jedenkrát týždenne počas najmenej 3 mesiacov. V prípade zvýšenia ALT nad hornú hranicu normy alebo na dvojnásobok východiskových hodnôt u pacienta sa má zvážiť liečba postupným znižovaním dávky kortikosteroidov spolu s vyšetrením aktivity ľudského faktora IX (pozri časť 4.4 "Monitorovanie funkcie pečene a faktora IX"). Odporúča sa pravidelné následné sledovanie transamináz u všetkých pacientov, u ktorých došlo k zvýšeniu pečeňových enzýmov, až kým sa pečeňové enzýmy nevrátia na východiskové hodnoty.

Bezpečnosť etranakogén-dezaparvoveku u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, vrátane cirhózy, závažnej fibrózy pečene (napr. ochorenie naznačujúce alebo rovnajúce sa METAVIR stupňu ochorenia 3 [Metaanalýza histologických údajov pri vírusovej hepatitíde] alebo skóre elastografie pečene (FibroScan) ≥ 9 kPa), alebo nekontrolovanej hepatitídy B a C nebola skúmaná (pozri časti 4.3 a 5.2).

Testy na faktor IX

Výsledky testov aktivity faktora IX sú nižšie, ak sa merajú pomocou chromogénneho substrátového testu (CSA) v porovnaní s jednostupňovým testom zrážanlivosti (OSA).

V klinických štúdiách sa aktivita faktora IX po podaní dávky meraná pomocou CSA navrátila na nižšie hodnoty s priemerným pomerom aktivity faktora IX CSA k OSA v rozmedzí od 0,408 do 0,547 (pozri časť 5.1).

Monitorovanie funkcie pečene a faktora IX

Počas prvých 3 mesiacov po podaní Hemgenixu je účelom monitorovania pečene a faktora IX zistiť zvýšenie ALT, ktoré môže byť sprevádzané zníženou aktivitou faktora IX a môže naznačovať potrebu začať liečbu kortikosteroidmi (pozri časti 4.2 a 4.8). Po prvých 3 mesiacoch od podania je monitorovanie pečene a faktora IX určené na rutinné hodnotenie zdravotného stavu pečene a rizika krvácania.

Pred podaním Hemgenixu sa má vykonať východiskové hodnotenie zdravotného stavu pečene (vrátane testov funkcie pečene v priebehu 3 mesiacov a nedávneho hodnotenia fibrózy buď pomocou zobrazovacích metód, ako je ultrazvuková elastografia, alebo laboratórneho hodnotenia v priebehu 6 mesiacov). Pred podaním sa majú zvážiť aspoň dve merania hladín ALT alebo sa má použiť priemer predchádzajúcich meraní ALT (napríklad v období 4 mesiacov) na stanovenie východiskovej hodnoty ALT u pacienta. Odporúča sa, aby sa funkcia pečene hodnotila prostredníctvom multidisciplinárneho prístupu so zapojením hepatológa, aby sa monitorovanie čo najlepšie prispôbilo individuálnemu stavu pacienta.

Pečeňové testy sa odporúča (kde je to možné) vykonávať v rovnakom laboratóriu na začiatku a v priebehu monitorovania, najmä v období rozhodovania o liečbe kortikosteroidmi, aby sa minimalizoval vplyv variability medzi laboratóriami.

Po podaní sa majú u pacienta sledovať hladiny ALT a aktivity faktora IX podľa Tabuľky 1. Na pomoc pri interpretácii výsledkov ALT má byť monitorovanie ALT doplnené monitorovaním AST a kreatínfosfokinázy (CPK), aby sa pomohli vylúčiť alternatívne príčiny zvýšenia ALT (vrátane potenciálne hepatotoxických liekov alebo látok, konzumácie alkoholu alebo náročného cvičenia). Na základe zvýšenia ALT u pacienta môže byť indikovaná liečba kortikosteroidmi (pozri časť Režim podávania kortikosteroidov). Počas postupného znižovania dávky kortikosteroidov sa odporúča monitorovanie jedenkrát týždenne, a podľa klinickej indikácie.

Ošetrojúci lekári by si mali zabezpečiť dostupnosť pacientov na časté monitorovanie pečenných laboratórnych parametrov a aktivity faktora IX po podaní.

Tabuľka 1: Monitorovanie funkcie pečene a aktivity faktora IX

	Merania	Časový harmonogram	Frekvencia monitorovania ^a
Pred podaním	Testy funkcie pečene	V priebehu 3 mesiacov pred infúziou	Východiskové meranie
	Nedávne hodnotenie fibrózy	V priebehu 6 mesiacov pred infúziou	
Po podaní	ALT ^b a aktivita faktora IX	Prvé 3 mesiace	Jedenkrát týždenne
		4. až 12. mesiac (1. rok)	Každé 3 mesiace
		2. rok	- Každých 6 mesiacov u pacientov s hladinami aktivity faktora IX > 5 IU/dl (pozri Testy na faktor IX) - Má sa zvážiť častejšie monitorovanie u pacientov s hladinami aktivity faktora ≤ 5 IU/dl a má sa zvážiť stabilita hladín faktora IX a prítomnosť známk krvácania.
		Po 2. roku	- Každých 12 mesiacov u pacientov s hladinami aktivity faktora IX > 5 IU/dl (pozri Testy na faktor IX) - Má sa zvážiť častejšie monitorovanie u pacientov s hladinami aktivity faktora ≤ 5 IU/dl a má sa zvážiť stabilita hladín faktora IX a prítomnosť známk krvácania.

^a Počas postupného znižovania dávky kortikosteroidov sa odporúča monitorovanie jedenkrát týždenne, alebo podľa klinickej indikácie. V závislosti od individuálnej situácie môže byť indikovaná aj úprava frekvencie monitorovania.

^b Monitorovanie ALT by malo byť sprevádzané monitorovaním AST a CPK, aby sa vylúčili alternatívne príčiny zvýšenia ALT (vrátane potenciálne hepatotoxických liekov alebo látok, konzumácie alkoholu alebo náročného cvičenia).

Ak sa pacient vráti k profylaktickému používaniu koncentrátov faktora IX/hemostatík na hemostatickú kontrolu, má sa zvážiť následné sledovanie a liečba v súlade s pokynmi pre tieto látky. Každoročná kontrola zdravotného stavu by mala zahŕňať testy funkcie pečene.

Režim podávania kortikosteroidov

Po podaní etranakogén-dezaparvoveku dochádza k imunitnej odpovedi na kapsidový proteín AAV5. To môže v niektorých prípadoch viesť k zvýšeniu pečenných transamináz (pozri vyššie a časť 4.8). V prípade zvýšených hladín ALT nad hornú hranicu normy alebo zdvojnásobenia východiskovej

hodnoty pacienta počas prvých 3 mesiacov po podaní dávky sa má zvážiť liečba kortikosteroidmi na utlmenie imunitnej odpovede, napr. počiatočnou dávkou 60 mg/deň prednizolónu alebo prednizónu perorálne (pozri Tabuľku 2).

Ďalej sa odporúča posúdiť možné alternatívne príčiny zvýšenia ALT vrátane podávania potenciálne hepatotoxických liekov alebo látok, konzumácie alkoholu alebo náročného cvičenia. Je potrebné zvážiť opätovné vyšetrenie hladín ALT do 24 až 48 hodín a ak je to klinicky indikované, vykonanie ďalších testov na vylúčenie alternatívnych etiológií.

Tabuľka 2. Odporúčaná liečba prednizolónom v rámci odpovede na zvýšenia ALT:

Harmonogram	Perorálna dávka prednizolónu (mg/deň)*
1. týždeň	60
2. týždeň	40
3. týždeň	30
4. týždeň	30
Udržiavacia dávka, kým sa hladina ALT nevráti na východiskovú hodnotu	20
Znižovanie dávky po dosiahnutí východiskovej hodnoty	Zníženie dennej dávky o 5 mg/týždeň

*Môžu sa použiť aj lieky ekvivalentné prednizolónu. V prípade zlyhania liečby prednizolónom alebo kontraindikácie možno zvážiť aj kombinovaný imunosupresívny režim alebo použitie inej imunosupresívnej liečby (pozri časť 4.5). Ďalej sa odporúča stanoviť multidisciplinárnu konzultáciu so zapojením hepatológa, aby sa alternatíva ku kortikosteroidom a monitorovanie čo najlepšie prispôbili individuálnemu stavu pacienta.

Riziko tromboembolických príhod

Pacienti s hemofiliou B majú v porovnaní s bežnou populáciou nižší potenciál výskytu tromboembolických príhod (napr. pľúcneho tromboembolizmu alebo hlbkej žilovej trombózy) v dôsledku vrodeného deficitu v koagulačnej kaskáde. Zmiernenie príznakov hemofilie B obnovením aktivity faktora IX môže pacientov vystaviť potenciálnemu riziku tromboembolizmu, ako sa pozoruje u bežnej nehemofilnej populácie.

U pacientov s hemofiliou B s už existujúcimi rizikovými faktormi pre tromboembolické príhody, ako sú kardiovaskulárne alebo kardiometabolické ochorenia v anamnéze, arterioskleróza, hypertenzia, diabetes, pokročilý vek, môže byť potenciálne riziko trombogenicity vyššie.

V klinických štúdiách s etranakogén-dezaparvovekom neboli hlásené tromboembolické príhody súvisiace s liečbou (pozri časť 5.1). Navyše neboli pozorované žiadne suprafyziologické hladiny aktivity faktora IX.

Antikoncepcné opatrenia vo vzťahu k vylučovaniu transgénovej DNA v sperme

Pacienti mužského pohlavia majú byť informovaní o potrebe antikoncepcných opatrení pre nich alebo ich partnerky vo fertilnom veku (pozri časť 4.6).

Darovanie krvi, orgánov, tkanív a buniek

Pacienti liečení Hemgenixom nesmú darovať krv, orgány, tkanivá a bunky na transplantáciu. Táto informácia je uvedená v karte pacienta, ktorú musí pacient dostať po liečbe.

Imunokompromitovaní pacienti

Do klinických štúdií s etranakogén-dezaparvovekom neboli zaradení žiadni imunokompromitovaní pacienti, vrátane pacientov podstupujúcich imunosupresívnu liečbu v období 30 dní pred infúziou etranakogén-dezaparvoveku. Bezpečnosť a účinnosť tohto lieku u týchto pacientov nebola stanovená. Použitie u imunokompromitovaných pacientov je založené na posúdení zdravotníckym pracovníkom,

pričom sa zohľadňuje celkový zdravotný stav pacienta a možnosť použitia kortikosteroidov po liečbe etranakogén-dezaparvovekom.

HIV pozitívni pacienti

U pacientov s kontrolovanou infekciou HIV liečených etranakogén-dezaparvovekom sú k dispozícii obmedzené klinické údaje (pozri časti 4.2 a 5.1).

Bezpečnosť a účinnosť u pacientov s infekciou HIV nekontrolovanou antivírusovou liečbou, charakterizovanou počtom $CD4^+ \leq 200/\mu l$, nebola v klinických štúdiách s etranakogén-dezaparvovekom stanovená (pozri časť 4.3).

Pacienti s aktívnymi alebo nekontrolovanými chronickými infekciami

Neexistujú žiadne klinické skúsenosti s podávaním etranakogén-dezaparvoveku u pacientov s akútnymi infekciami (ako sú akútne respiračné infekcie alebo akútna hepatitída) alebo nekontrolovanými chronickými infekciami (ako je aktívna chronická hepatitída B). Je možné, že takéto akútne alebo nekontrolované infekcie môžu ovplyvniť odpoveď na Hemgenix a znížiť jeho účinnosť a/alebo spôsobiť nežiaduce reakcie. U pacientov s takýmito infekciami je liečba Hemgenixom kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky akútnych alebo nekontrolovaných chronických aktívnych infekcií, liečba Hemgenixom sa musí odložiť, kým infekcia nie je vyriešená alebo nebude pod kontrolou.

Pacienti s inhibítormi faktora IX, monitorovanie vývoja inhibítorov faktora IX

Neexistujú žiadne klinické skúsenosti s podávaním etranakogén-dezaparvoveku u pacientov, ktorí majú alebo mali inhibítory faktora IX. Nie je známe, či alebo do akej miery môžu takéto už existujúce inhibítory faktora IX ovplyvniť bezpečnosť alebo účinnosť Hemgenixu. U pacientov s inhibítormi faktora IX v anamnéze nie je liečba Hemgenixom indikovaná (pozri časť 4.1).

V klinických štúdiách s etranakogén-dezaparvovekom nemali pacienti na začiatku liečby žiadne detekovateľné inhibítory faktora IX a tvorba inhibítorov etranakogén-dezaparvoveku sa po liečbe nepozorovala (pozri časť 5.1).

Pacienti sa po podaní Hemgenixu majú monitorovať prostredníctvom vhodných klinických pozorovaní a laboratórnych testov na vznik inhibítorov faktora IX.

Použitie koncentrátov faktora IX alebo hemostatík po liečbe etranakogén-dezaparvovekom

Po podaní etranakogén-dezaparvoveku:

- V prípade invazívnych zákrokov, chirurgického zákroku, úrazu alebo krvácaní sa môžu použiť koncentráty faktora IX/hemostatické látky v súlade s aktuálnymi usmerneniami pre liečbu hemofilie a na základe pacientovej aktuálnej hladiny aktivity faktora IX.
- Ak sú hladiny aktivity faktora IX u pacienta trvalo nižšie ako 5 IU/dl a pacient zaznamenáva opakované epizódy spontánneho krvácania, lekári by mali zvážiť použitie koncentrátov faktora IX na minimalizáciu takýchto epizód v súlade so súčasnými usmerneniami pre liečbu hemofilie. Cieľové kĺby by sa mali liečiť v súlade s príslušnými liečebnými postupmi.

Opakovaná liečba a vplyv na iné terapie sprostredkované AAV

Zatiaľ nie je známe, či a za akých podmienok sa môže liečba Hemgenixom opakovať a do akej miery by mohli vyvinuté endogénne skrížene reagujúce protilátky interagovať s kapsidami vektorov AAV používanými pri iných génových terapiách, čo by mohlo potenciálne ovplyvniť účinnosť ich liečby (pozri časť 4.4 vyššie).

Riziko malignity v dôsledku integrácie vektora

Analýza miesta integrácie bola vykonaná na vzorkách pečene od jedného pacienta liečeného Hemgenixom v klinických štúdiách. Vzorky boli odobraté jeden rok po podaní dávky. Integrácia vektora do ľudskej genómovej DNA bola pozorovaná vo všetkých vzorkách. Klinický význam jednotlivých integračných udalostí nie je doteraz známy, ale pripúšťa sa, že individuálna integrácia do ľudského genómu by mohla potenciálne prispieť k riziku malignity.

V klinických štúdiách sa v súvislosti s liečbou etranakogén-dezaparvovekom nezistili žiadne malignity (pozri časti 5.1 a 5.3). V prípade výskytu malignity by mal ošetrojúci zdravotnícky pracovník kontaktovať držiteľa rozhodnutia o registrácii, aby získal pokyny na odber vzoriek pacienta na vyšetrenie potenciálnej integrácie vektora a analýzu miesta integrácie.

Odporúča sa, aby pacienti s už existujúcimi rizikovými faktormi pre hepatocelulárny karcinóm (ako je fibróza pečene, hepatitída B alebo C, nealkoholová tuková choroba pečene (z angl. non-alcoholic fatty liver disease)) podstupovali pravidelné ultrazvukové vyšetrenia pečene a boli pravidelne sledovaní na zvýšenie hladiny alfa-fetoproteínu (AFP) (napr. každoročne) najmenej 5 rokov po podaní Hemgenixu (pozri tiež časť 4.3).

Dlhodobé sledovanie (z angl. follow up)

Od pacientov sa očakáva zaradenie do nadväzujúcej štúdie (z angl. follow-up study) na sledovanie pacientov s hemofiliou počas 15 rokov, aby sa preukázala dlhodobá bezpečnosť a účinnosť génovej terapie Hemgenixom.

Obsah sodíka a draslíka

Tento liek obsahuje 35,2 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 1,8 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v jednej injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pred podaním etranakogén-dezaparvoveku sa majú prehodnotiť existujúce lieky pacienta, aby sa určilo, či sa majú upraviť, aby sa zabránilo predpokladaným interakciám opísaným v tejto časti.

Po podaní etranakogén-dezaparvoveku sa má sledovať konkomitantná medikácia pacientov, najmä počas prvého roka, a má sa vyhodnotiť potreba zmeny konkomitantných liekov na základe zdravotného stavu pečene a rizika pre pečeň pacienta. Po začatí užívania nového lieku sa odporúča dôkladné monitorovanie hladín ALT a aktivity faktora IX (napr. každý týždeň až každé 2 týždne počas prvého mesiaca), aby sa posúdili možné účinky na obe hladiny.

Neuskutočnili sa žiadne *in vivo* interakčné štúdie.

Hepatotoxické lieky alebo látky

Skúsenosti s používaním tohto lieku u pacientov, ktorí dostávajú hepatotoxické lieky alebo používajú hepatotoxické látky, sú obmedzené. Bezpečnosť a účinnosť etranakogén-dezaparvoveku za týchto okolností neboli stanovené (pozri časť 4.4).

Pred podaním etranakogén-dezaparvoveku pacientom, ktorí dostávajú potenciálne hepatotoxické lieky alebo užívajú iné hepatotoxické látky (vrátane alkoholu, potenciálne hepatotoxických rastlinných produktov a výživových doplnkov) a pri rozhodovaní o prijateľnosti takýchto látok po liečbe etranakogén-dezaparvovekom by lekári mali vziať do úvahy, že môžu znížiť účinnosť etranakogén-dezaparvoveku a zvýšiť riziko závažnejších hepatálnych reakcií, najmä počas prvého roka po podaní etranakogén-dezaparvoveku (pozri časť 4.4).

Interakcie s látkami, ktoré môžu znížiť alebo zvýšiť plazmatické koncentrácie kortikosteroidov

Látky, ktoré môžu znížiť alebo zvýšiť plazmatickú koncentráciu kortikosteroidov (napr. látky, ktoré indukujú alebo inhibujú cytochróm P450 3A4), môžu znížiť účinnosť kortikosteroidného režimu, alebo zvýšiť ich vedľajšie účinky (pozri časť 4.4).

Očkovanie

Pred podaním infúzie etranakogén-dezaparoveku sa uistite, že očkovania pacienta sú aktuálne. Môže byť potrebná úprava pacientovej očkovacej schémy, aby sa prispôbila konkomitantnej imunomodulačnej liečbe (pozri časť 4.4). Počas imunomodulačnej liečby sa pacientom nemajú podávať živé vakcíny.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Neboli vykonané žiadne špecializované štúdie fertility/embryofetálne štúdie na zvieratách, ktoré by preukázali, či by použitie u žien vo fertilnom veku a počas tehotenstva mohlo byť škodlivé pre novorodenca (teoretické riziko integrácie vírusového vektora do fetálnych buniek prostredníctvom vertikálneho prenosu).

Nie sú k dispozícii žiadne údaje na odporúčanie presného trvania antikoncepčných opatrení u žien vo fertilnom veku. Hemgenix sa preto neodporúča u žien vo fertilnom veku.

Antikoncepcia po podaní u mužov

V klinických štúdiách bola v sperme po podaní etranakogén-dezaparoveku dočasne detekovateľná transgénová DNA (pozri časť 5.2).

Počas 12 mesiacov po podaní etranakogén-dezaparoveku musia liečení pacienti s reprodukčným potenciálom a ich partnerky vo fertilnom veku predchádzať otehotneniu alebo ho oddialiť použitím bariérovej antikoncepcie.

Muži liečení Hemgenixom nesmú darovať spermie, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko prenosu otcovskou zárodočnou líniou (pozri časť 4.4).

Gravidita

Skúsenosti s používaním tohto lieku počas gravidity nie sú k dispozícii. Reprodukčné štúdie na zvieratách sa s Hemgenixom neuskutočnili. Nie je známe, či tento liek môže u tehotných žien spôsobiť poškodenie plodu, alebo či môže ovplyvniť schopnosť reprodukcie. Hemgenix sa nemá používať počas tehotenstva.

Dojčenie

Nie je známe, či sa etranakogén-dezaparovek vylučuje do materského mlieka. Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Hemgenix sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Vplyv na mužskú plodnosť bol hodnotený vo zvieracích štúdiách s myšami. Nebol pozorovaný žiadny nepriaznivý vplyv na plodnosť (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Infúzia etranakogén-dezaparoveku môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Vzhľadom na možné nežiaduce reakcie, ako sú dočasné závraty, únava a bolesť hlavy, ktoré sa

vyskytli krátko po podaní etranakogén-dezaparvoveku, treba pacientom odporučiť opatrnosť pri vedení vozidiel a obsluhu strojov, kým si nebudú istí, že tento liek na nich nemá nepriaznivý vplyv (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek (ADR) v klinických štúdiách s etranakogén-dezaparvovekom boli bolesť hlavy (veľmi časté; 31,6 % pacientov), zvýšenie ALT (veľmi časté; 22,8 % pacientov), zvýšenie AST (veľmi časté; 17,5 % pacientov), a choroba podobná chrípke (veľmi časté; 14 % pacientov).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 3 uvádza prehľad nežiaducich reakcií z klinických štúdií s etranakogén-dezaparvovekom u 57 pacientov. Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie. Nežiaduce reakcie sú uvedené na základe nasledujúcej konvencie pre kategórie frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej kategórie frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa klesajúcej frekvencie.

Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie získané z klinických štúdií s etranakogén-dezaparvovekom

Trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduce účinky (preferovaný termín)	Frekvencia na pacienta
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Veľmi časté
	Závrat	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Choroba podobná chrípke	Veľmi časté
	Únava, malátnosť	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Alanínaminotransferáza zvýšená, aspartátaminotransferáza zvýšená, C-reaktívny proteín zvýšený	Veľmi časté
	Kreatínfosfokináza v krvi zvýšená, bilirubín v krvi zvýšený	Časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Reakcie súvisiace s infúziou (precitlivenosť, reakcia v mieste podania infúzie, závrat, pruritus očí, začervenanie, bolesť hornej časti brucha, urtikária, neprijemný pocit na hrudi, pyrexia)	Veľmi časté*

*Frekvencia je výsledkom súhrnných reakcií súvisiacich s infúziou medicínsky podobného lieku. Jednotlivé reakcie súvisiace s infúziou sa vyskytli u 1 až 2 subjektov s častou frekvenciou (vyskyt 1,8 až 3,5 %).

Abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení pečene

Tabuľka 4 opisuje abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení pečene po podaní Hemgenixu. Zvýšenie ALT je bližšie charakterizované, pretože môže byť sprevádzané zníženou aktivitou faktora IX a môže indikovať potrebu iniciovať liečbu kortikosteroidmi (pozri časť 4.4).

Tabuľka 4. Abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení pečene u pacientov, ktorým sa v klinických štúdiách podalo 2×10^{13} gc/kg telesnej hmotnosti etranakogén-dezaparvoveku

Zvýšenia laboratórneho parametra ^a	Počet pacientov (%) N = 57
Zvýšenia 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 %)
Zvýšenia AST > ULN^b	24 (42,1 %)
> ULN – 3,0 x ULN ^c	19 (33,3 %)
> 3,0 – 5,0 x ULN ^d	4 (7,0 %)
Zvýšenia bilirubínu > ULN^b	14 (24,6 %)
> ULN – 1,5 x ULN ^c	12 (21,1 %)

Skratky: ULN = horná hranica normy (z angl. Upper Limit of Normal); CTCAE = Spoločné terminologické kritériá pre nežiaduce udalosti (z angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events)

^aUvádzajú sa najvyššie CTCAE stupne po podaní dávky

^bNie všetci pacienti s laboratórnou abnormalitou >ULN dosiahli stupeň CTCAE 1 z dôvodu zvýšených východiskových hladín

^cCTCAE Stupeň 1

^dCTCAE Stupeň 2

^eCTCAE Stupeň 3

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou

V klinických štúdiách s etranakogén-dezaparvovekom sa u 7/57 (12,3 %) subjektov pozorovali reakcie súvisiace s infúziou miernej až strednej závažnosti. U 3 pacientov bola infúzia dočasne prerušená a po liečbe antihistaminikami a/alebo kortikosteroidmi bola obnovená pri nižšej rýchlosti infúzie. U 1 pacienta bola infúzia prerušená a už znova nebola obnovená (pozri časť 5.1).

Imunitne podmienené zvýšenie pečenej transaminázy

V klinických štúdiách sa u 13/57 (22,8 %) pacientov v dôsledku liečby vyskytli nežiaduce reakcie (z angl. treatment-emergent adverse reactions) spojené so zvýšením ALT. Nástup zvýšenia ALT sa pohyboval od 22. do 787. dňa po podaní dávky. Deväť z 13 pacientov so zvýšením ALT dostávalo kortikosteroid v postupne znižovanej dávke. Priemerná dĺžka liečby kortikosteroidom u týchto pacientov bola 81,4 dňa. U deviatich z 13 pacientov so zvýšením ALT sa vyskytlo aj zvýšenie AST. Všetky nežiaduce udalosti spojené so zvýšením ALT vzniknuté v dôsledku liečby (z angl. treatment-emergent adverse events) neboli závažné a ustúpili v priebehu 3 až 127 dní.

Imunogenicita

V klinických štúdiách s etranakogén-dezaparvovekom sa nepozoroval vývin inhibítorov faktora IX.

U všetkých pacientov liečených etranakogén-dezaparvovekom bola pozorovaná očakávaná ustálená humorálna imunitná odpoveď na infundovaný kapsid AAV5. Hladiny protilátok proti AAV5 sa zvýšili nad horný limit kvantifikácie, ako bolo zistené pomocou testu z klinickej štúdie, do 3. týždňa po podaní dávky a zostali zvýšené nad horný limit kvantifikácie, ako bolo namerané v 24. mesiaci po podaní dávky.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje z klinických štúdií týkajúce sa predávkovania etranakogén-dezaparvovekom.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Koagulačné faktory, ATC kód: B02BD16

Mechanizmus účinku

Etranakogén-dezaparovovek je liek na génovú terapiu, určený na zavedenie kópie DNA sekvencie kódujúcej ľudský faktor IX do hepatocytov na riešenie hlavnej príčiny ochorenia hemofílie B.

Etranakogén-dezaparovovek pozostáva z kodónovo optimalizovanej kódujúcej sekvencie DNA pre získanie funkcie (z angl. gain-of-function) variantu Padua ľudského faktora IX (hFIXco-Padua) pod kontrolou promotora LP1 špecifického pre pečeň, zapuzdreného do nereplikujúceho sa rekombinantného adeno-asociovaného vírusového vektora sérotypu 5 (AAV5) (pozri časť 2.1).

Po jednorazovej intravenózne infúzii etranakogén-dezaparovovek prednostne cieli na pečeňové bunky, v ktorých sa vektorová DNA nachádza takmer výlučne v epizomálnej forme (pozri časť 5.3 nižšie). Po transdukcii etranakogén-dezaparovovek riadi dlhodobú pečenošpecifickú expresiu proteínu faktora IX-Padua. V dôsledku toho etranakogén-dezaparovovek čiastočne alebo úplne zmierňuje nedostatok prokoagulačnej aktivity cirkulujúceho faktora IX u pacientov s hemofiliou B.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť etranakogén-dezaparovoveku sa hodnotila v 2 prospektívnych, otvorených, jednoramenných otvorených štúdiách s jednou dávkou - v štúdiu fázy 2b vykonanej v USA a v medzinárodnej štúdiu fázy 3 vykonanej v USA, Spojenom kráľovstve a EÚ. Do oboch štúdií boli zaradení dospelí pacienti mužského pohlavia (rozmedzie telesnej hmotnosti: 58 až 169 kg) so stredne závažnou alebo závažnou hemofiliou B ($\leq 2\%$ aktivity faktora IX; N=3 vo fáze 2b a N=54 vo fáze 3), ktorí dostali jednorazovú intravenóznú dávku 2×10^{13} gc/kg telesnej hmotnosti etranakogén-dezaparovoveku a vstúpili do 5-ročného obdobia sledovania.

V pivotnej štúdiu fázy 3 absolvovalo celkovo N=54 pacientov mužského pohlavia vo veku 19 až 75 rokov pri zaradení do štúdie (n=47 ≥ 18 a < 65 rokov; n=7 ≥ 65 rokov) so stredne závažnou alebo závažnou hemofiliou B ≥ 6 -mesačnú observačnú prípravnú fázu (z angl. lead-in phase) so štandardnou rutinnou profylaxiou faktorom IX, po ktorej dostali jednorazovú intravenóznú dávku etranakogén-dezaparovoveku. Po podaní dávky sa pravidelne uskutočňovali kontrolné návštevy, pričom 53/54 pacientov dokončilo aspoň 18 mesiacov sledovania (z angl. follow-up). Jeden pacient, vo veku 75 rokov pri skriningu, zomrel na kardiogénny šok v 15. mesiaci po podaní dávky, pričom sa potvrdilo, že táto udalosť nesúvisela s liečbou. Zvyšných 53/54 pacientov naďalej pokračovalo vo fáze follow-up sledovania celkovo po dobu 5 rokov po podaní dávky. Z nich 1 pacient dostal čiastočnú dávku (10 %) etranakogén-dezaparovoveku z dôvodu výskytu reakcie súvisiacej s infúziou počas infúzie. Všetci pacienti pred podaním dávky etranakogén-dezaparovoveku používali profylaktickú substitučnú liečbu faktorom IX. Už existujúce neutralizačné protilátky proti AAV5 boli pri počiatočných vyšetreniach prítomné u 21/54 (38,9 %) pacientov.

Primárnym cieľom účinnosti štúdie fázy 3 bolo posúdiť zníženie ročnej miery krvácania (ABR) medzi 7. a 18. mesiacom po podaní dávky, t. j. po vytvorení stabilnej expresie faktora IX do 6. mesiaca po podaní dávky, v porovnaní s observačným prípravným obdobím (z angl. lead-in period). Na tento účel sa brali do úvahy všetky epizódy krvácania bez ohľadu na hodnotenie skúšajúceho. Výsledky účinnosti preukázali superioritu etranakogén-dezaparovoveku oproti kontinuálnej rutinnej profylaxii faktorom IX (pozri Tabuľku 5).

Tabuľka 5. Udalosti krvácania a ročná miera krvácania

Počet	≥ 6 -mesačné prípravné obdobie FAS (N=54)	7-18 mesiacov po dávke FAS (N=54)	≥ 6 -mesačné prípravné obdobie (N=53)***	7-18 mesiacov po dávke (N=53)***
-------	---	---	--	--

Počet pacientov s krvácami	40 (74,1 %)	20 (37,0 %)	40 (75,5 %)	19 (35,8 %)
Počet pacientov so žiadnym krvácaním	14 (25,9 %)	34 (63,0 %)	13 (24,5 %)	34 (64,2 %)
Počet akýchkoľvek krvácaní	136	54	136	49
Počet osoborokov pre udalosti krvácania	33,12	49,78		
Upravená* ABR** (95% IS) pre akékoľvek krvácania	4,19 (3,22; 5,45)	1,51 (0,81; 2,82)	3,89 (2,93; 5,16)	1,07 (0,63; 1,82)
Zníženie ABR (prípravné obdobie k obdobiu po liečbe) 2-stranný 95% Waldov IS 1-stranná p-hodnota****	-	64 % (36 %, 80 %) 0,0002		72 % (57 %, 83 %) p<0,0001
Počet pacientov so závažnými krvácami	10 (18,5 %)	7 (13 %)	-	-
Počet pacientov s veľmi závažnými krvácami	3 (5,6 %)	2 (3,7 %)	-	-
Upravená ABR pre spontánne krvácania 1-stranná p-hodnota	1,52	0,44 p=0,0034	-	-
Upravená ABR pre krvácania do kĺbu 1-stranná p-hodnota	2,35	0,51 p<0,0001	-	-
Upravená ABR pre krvácania z traumy 1-stranná p-hodnota	2,09	0,62 p<0,0001	-	-

Skratky: ABR = ročná miera krvácania; FAS = celková analýza (Full Analysis Set) vrátane všetkých 54 pacientov, ktorým bola podaná dávka; IS = interval spoľahlivosti

* Upravená ABR: Upravená miera ABR a porovnanie ABR medzi prípravným obdobím a obdobím po liečbe sa odhadli na základe štatistického modelovania (t. j. regresný model s negatívne binomickým rozložením využívajúci rovnice zo všeobecného odhadu (GEE) bol aplikovaný na opakované merania zohľadňujúce párový dizajn štúdie s parametrom posunu na zohľadnenie rozdielnych období zberu dát. Obdobie liečby bolo zahrnuté ako kategorická premenná).

** ABR sa merala od 7. do 18. mesiaca po infúzii etranakogén-dezaparoveku, čím sa zabezpečilo, že toto obdobie predstavuje rovnovážny stav expresie faktora IX z transgénu.

*** Údaje o populácii zahŕňajú všetkých pacientov, ktorým bola podaná dávka, okrem jedného pacienta s titrom už existujúcich neutralizačných protilátok proti AAV5 1:3212 (zistené pomocou testu z klinickej štúdie, ekvivalent titra 1:4417 na základe testu na neutralizačné protilátky proti AAV5 s rozšíreným rozsahom merania), ktorý nereagoval na liečbu, t. j. nevykazoval expresiu a aktivitu faktora IX po podaní dávky.

**** Jedostranná p-hodnota $\leq 0,025$ pre obdobie po liečbe/prípravné obdobie < 1 sa považovala za štatisticky významnú.

Po jednorazovej dávke etranakogén-dezaparoveku bolo pozorované klinicky relevantné zvýšenie aktivity faktora IX merané jednostupňovým testom (na báze aPTT) (pozri Tabuľku 6). Aktivita faktora IX sa merala aj chromogénnym testom a výsledky boli nižšie v porovnaní s výsledkami jednostupňového testu (na báze aPTT), pričom priemerný pomer chromogénnej k jednostupňovej aktivity faktora IX sa pohyboval v rozsahu od 0,408 do 0,547 od 6. do 24. mesiaca po podaní dávky.

Tabuľka 6. Aktivita nekontaminovaného² faktora IX v 6, 12, 18 a 24 mesiacoch (FAS; jednostupňový test (na báze aPTT))

	Východisková hodnota ¹ (N=54) ²	6 mesiacov po dávke (N=51) ²	12 mesiacov po dávke (N=50) ²	18 mesiacov po dávke (N=50) ²	24 mesiacov po dávke ⁵ (N=50) ²
Priemer % (SD)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,40)	36,66 (18,96)

Medián % (min, max)	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)
Zmena oproti východiskovej hodnote	n.a.	36,18 (2,432)	38,81 (2,442)	34,31 (2,444)	34,13 (2,325)
Priemer (SE) ³ najmenších štvorcov (LS) 95% IS 1-stranná p-hodnota ⁴		31,41; 40,95 p<0,0001	34,01; 43,60 p<0,0001	29,52; 39,11 p<0,0001	29,57; 38,69 p<0,0001

Skratky: aPTT = aktivovaný parciálny tromboplastínový čas; IS = interval spoľahlivosti; FAS = celková analýza (Full Analysis Set) vrátane všetkých 54 pacientov, ktorým bola podaná dávka; LS = najmenšie štvorce; max = maximum; min = minimum; n.a. = neaplikovateľné; SD = smerodajná odchýlka; SE = štandardná chyba

¹Východisková hodnota: východisková aktivita faktora IX bola pripísaná na základe závažnosti hemofílie B v anamnéze zdokumentovanej v záznamovom formulári subjektu hodnotenia (CRFe). Ak mal subjekt zdokumentovaný závažný nedostatok faktora IX (hladina faktora IX v plazme < 1 %), jeho východisková hladina aktivity faktora IX bola pripísaná ako 1 %. Ak mal subjekt zdokumentovaný stredne závažný nedostatok faktora IX (hladina faktora IX v plazme ≥ 1 % a ≤ 2 %), jeho východisková úroveň aktivity faktora IX bola pripísaná ako 2 %.

²Nekontaminované: vzorky krvi odobraté v priebehu 5 polčasov od použitia exogénneho faktora IX boli vyradené. Pri určovaní kontaminácie sa zohľadňoval aj dátum aj čas použitia exogénneho faktora IX aj odberu vzorky krvi. U pacientov s nulovými nekontaminovanými hodnotami po liečbe získanými z centrálného laboratória bola pri tejto analýze priradená zmena oproti východiskovej hodnote na nulu a ich hodnoty po východiskovom stave boli nastavené na rovnakú hodnotu ako východisková hodnota. Východiskový faktor IX bol pripísaný na základe závažnosti hemofílie B v anamnéze, ktorá bola zdokumentovaná v záznamovom formulári subjektu hodnotenia (CRF). FAS zahŕňala 1 pacienta, ktorý dostal iba 10 % plánovanej dávky, 1 pacienta, ktorý zomrel v 15. mesiaci po podaní dávky v dôsledku nesúvisiaceho sprievodného ochorenia, 1 pacienta s titrom 1:3212 už existujúcich neutralizačných protilátok proti AAV5 (zistené pomocou testu z klinickej štúdie, ekvivalent titra 1:4417 na základe testu na neutralizačné protilátky proti AAV5 s rozšíreným rozsahom merania), ktorý nereagoval na liečbu, a 1 pacienta s kontamináciou exogénnym faktorom IX. Populačné údaje preto zahŕňali 54 až 50 pacientov s nekontaminovaným odberom.

³Priemer najmenších štvorcov (SE): priemer z lineárneho zmiešaného modelu pre opakované merania, kde bola nastavená kontrolná návšteva ako kategorická premenná

⁴Jednostranná p-hodnota ≤ 0,025 po liečbe nad východiskovou hodnotou bola považovaná za štatisticky významnú

⁵ Pre 24. mesiac boli údaje založené na ad-hoc analýze a p-hodnota nebola upravená na multiplicitu.

Nástup expresie proteínu faktora IX po podaní dávky bol detekovateľný od prvého nekontaminovaného merania v 3. týždni. Vo všeobecnosti kinetický profil proteínu faktora IX v období po liečbe sledoval podobný trend ako aktivita faktora IX, aj keď viac variabilný. Analýza trvácnosti aktivity faktora IX ukázala stabilné hladiny faktora IX od 6 mesiacov až do 24 mesiacov. Analýza trvácnosti ukázala podobný trend aktivity faktora IX po podaní dávky etranakogén-dezaparovke ako u predchodcu, génovej terapie rAAV5-hFIX kódujúcej divoký typ ľudského faktora IX v predošlej klinickej štúdií, ktorá preukázala stabilnú aktivitu faktora IX po podaní dávky od 6 mesiacov až do 5 rokov (pozri časť 5.3).

Hoci sa u pacientov s už existujúcimi neutralizačnými protilátkami proti AAV5 pozorovala celkovo numericky nižšia priemerná aktivita faktora IX, nezistila sa žiadna klinicky významná korelácia medzi titrom už existujúcich protilátok proti AAV5 pacientov a ich aktivitou faktora IX v 18 mesiacoch po podaní dávky (pozri Tabuľku 7). U 1 pacienta s už existujúcimi protilátkami proti AAV5 s titrom 1:3212 pri skríningu (zistené pomocou testu z klinickej štúdie, ekvivalent titra 1:4417 na základe testu na neutralizačné protilátky proti AAV5 s rozšíreným rozsahom merania) nebola pozorovaná žiadna odpoveď na liečbu etranakogén-dezaparovkom, so žiadnou expresiou a aktivitou faktora IX.

Tabuľka 7. Hladiny aktivity endogénneho faktora IX po podaní dávky u pacientov s už existujúcimi neutralizačnými protilátkami proti AAV5 a bez nich (FAS; jednostupňový test (založený na aPTT))

				Zmena oproti východiskovej hodnote		
	Počet pacientov	Priemer aktivity faktora IX (%) (SD)	Medián aktivity faktora IX (%) (min, max)	Priemer najmenších štvorcov (SE)[†]	95% IS	1-stranná p-hodnota
S pre-existujúcimi neutralizačnými protilátkami proti AAV5						
Východisková hodnota	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0; 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
6. mesiac	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2; 90,4)	30,79 (3,827)	23,26; 38,32	<0,0001
12. mesiac	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5; 73,6)	31,59 (3,847)	24,02; 39,16	<0,0001
18. mesiac	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3; 57,9)	26,83 (3,854)	19,24; 34,41	<0,0001
24. mesiac	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1; 88,3)	28,35 (3,928)	20,62; 36,08	<0,0001
Bez pre-existujúcich neutralizačných protilátok proti AAV5						
Východisková hodnota	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0; 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
6. mesiac	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4; 97,1)	39,46 (3,172)	33,23; 45,69	<0,0001
12. mesiac	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9; 113,0)	43,07 (3,176)	36,83; 49,31	<0,0001
18. mesiac	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5; 122,9)	38,72 (3,172)	32,49; 44,95	<0,0001
24. mesiac	33	38,55 (19,19)	35,40 (4,7; 99,2)	37,40 (2,933)	31,64; 43,16	<0,0001

Skratky: FAS = celková analýza (Full Analysis Set) vrátane všetkých 54 pacientov, ktorým bola podaná dávka; aPTT = aktivovaný parciálny tromboplastínový čas; IS = interval spoľahlivosti; LS = najmenšie štvorce; max = maximum; min = minimum; n.a. = neaplikovateľné; SD = smerodajná odchýlka; SE = štandardná chyba.

[†]Priemer najmenších štvorcov (SE): z lineárneho zmiešaného modelu pre opakované merania, kde bola nastavená kontrolná návšteva ako kategorická premenná.

Štúdia tiež preukázala superioritu etranakogén-dezaparvoveku v 18 mesiacoch po podaní oproti rutinnej profylaxii exogénnym faktorom IX v prípravnom období (pozri Tabuľku 8). ABR pre epizódy krvácania liečené faktorom IX v období od 7. do 18. mesiaca po podaní dávky sa znížila o 77 % (pozri Tabuľku 5).

Tabuľka 8. Ročná miera krvácania pre epizódy krvácania liečené faktorom IX

	≥6-mesačné prípravné obdobie FAS (N=54)	7-18 mesiacov po dávke FAS (N=54)
Počet pacientov s krvácami liečenými faktorom IX	37/54 (68,5 %)	15/54 (27,8 %)
Počet krvácaní liečených faktorom IX	118	30
Upravená ABR (95% IS) pre krvácania liečené faktorom IX	3,65 (2,82; 4,74)	0,84 (0,41; 1,73)
ABR pomer pre krvácania liečené faktorom IX (po liečbe k prípravnému obdobiu)	-	0,23
2-stranný 95% Waldov IS		(0,12; 0,46)
1-stranná p-hodnota		p<0,0001
Upravená ABR (95% IS)	1,34	0,45

pre spontánne krvácania liečené faktorom IX	(0,87; 2,06)	(0,15; 1,39)
ABR pomer pre spontánne krvácania liečené faktorom IX (po liečbe k prípravnému obdobiu)	-	0,34
2-stranný 95% Waldov IS		(0,11; 1,00)
1-stranná p-hodnota		p= 0,0254
Upravená ABR (95% IS)	2,13 (1,58; 2,88)	0,44 (0,19; 1,00)
pre krvácania do kĺbu liečené faktorom IX		
ABR pomer pre krvácania do kĺbu liečené faktorom IX (po liečbe k prípravnému obdobiu)	-	0,20
2-stranný 95% Waldov IS		(0,09; 0,45)
1-stranná p-hodnota		p<0,0001

Skratky: ABR = ročná miera krvácania; FAS = celková analýza (Full Analysis Set) vrátane všetkých 54 pacientov, ktorým bola podaná dávka; IS = interval spoľahlivosti

Priemerná spotreba substitučnej liečby faktorom IX sa významne znížila o 248 825,0 IU/rok/pacienta (98,42 %; 1-stranná $p < 0,0001$) medzi 7. a 18. mesiacom a o 248 392,6 IU/rok/pacienta (96,52 %; 1-stranná $p < 0,0001$) medzi 7. a 24. mesiacom po liečbe etranakogén-dezaparvovekom v porovnaní so štandardnou rutinnou profylaxiou faktorom IX počas prípravného obdobia. Od 21. dňa až po 7. až 24. mesiac vytrvalo 52 z 54 (96,3 %) liečených pacientov bez kontinuálnej rutinnej profylaxie faktorom IX.

Celkovo sa v štúdií fázy 3 pozorovali podobné výsledky po 24 mesiacoch po podaní dávky. Za zmienku stojí, že počas dvoch rokov po podaní dávky sa u žiadneho z pacientov nepreukázali neutralizačné inhibítory na faktor IX odvodené od etranakogén-dezaparvoveku. Podobne sa u žiadneho z 3 pacientov, ktorí boli zaradení do štúdie fázy 2b, neprejavili žiadne známky neutralizačných inhibítorov po dobu 3 rokov po podaní dávky. U týchto 3 pacientov sa preukázali klinicky relevantné zvýšenia aktivity faktora IX a prerušili svoju rutinnú profylaxiu náhradou faktora IX po dobu 3 rokov po podaní dávky.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Hemgenixom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe hemofilie B (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Podmienečné schválenie

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia, biotransformácia a eliminácia

Očakáva sa, že proteín faktora IX odvodený od etranakogén-dezaparvoveku produkovaný v pečeni bude podliehať podobným distribučným a katabolickým cestám ako endogénny natívny proteín faktora IX u ľudí bez deficitu faktora IX (pozri časť 5.1).

Klinická farmakokinetika vylučovania (z angl. shedding)

Farmakokinetika vylučovania po podaní etranakogén-dezaparvoveku bola charakterizovaná pomocou citlivého testu polymerázovej reťazovej reakcie (z angl. polymerase chain reaction, PCR) na detekciu sekvencií vektorovej DNA vo vzorkách krvi a spermy. Tento test je senzitívny na transgénovú DNA, vrátane fragmentov degradovanej DNA. Neukazuje, či je DNA prítomná v kapside vektora, v bunkách

alebo v tekutej fáze matrixu (napr. v krvnej plazme, semennej tekutine), alebo či je prítomný neporušený vektor.

V štúdií fázy 3 sa po podaní dávky pozorovala v krvi ($n = 53/54$) a v sperme ($n = 42/54$) detekovateľná vektorová DNA s maximálnou koncentráciou vektorovej DNA pri mediáne času (T_{max}) 4 hodiny (krv) a 42 dní (sperma). Priemerné maximálne koncentrácie boli $2,2 \times 10^{10}$ kópií/ml v krvi a $3,8 \times 10^5$ kópií/ml v sperme. Po dosiahnutí maxima v matrixe, koncentrácia transgénovej DNA ustálene klesá. Za negatívny stav vylučovania, bol definovaný výsledok 3 po sebe nasledujúcich vzoriek s koncentráciou DNA vektora pod hranicou detekcie ($<LOD$). Pri použití tejto definície dosiahlo celkovo 56 % (30/54) pacientov neprítomnosť vektorovej DNA v krvi a 69 % (37/54) v sperme do 24. mesiaca. V 24 mesiacoch po dávke bol medián času do neprítomnosti vylučovania v krvi 52,3 týždňa a v sperme 45,8 týždňa. Niekoľko subjektov neposkytlo potrebný počet vzoriek krvi a spermy na určenie stavu vylučovania v súlade s touto definíciou. Vzhľadom na výsledky vylučovania získaných z posledných 2 dostupných po sebe idúcich vzoriek sa zistilo, že celkovo 40/54 (74 %) pacientov dosiahlo neprítomnosť vektorovej DNA v krvi a 47/54 (87 %) v sperme po 24 mesiacoch po podaní dávky.

Farmakokinetika u špeciálnych skupín populácie

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

V štúdií fázy 3 mala väčšina pacientov ($n = 45$) normálnu funkciu obličiek (klírens kreatinínu (CLcr) = ≥ 90 ml/min definovaný podľa Cockcroftovej-Gaultovej rovnice), 7 pacientov malo miernu poruchu funkcie obličiek (CLcr = 60 až 89 ml/min) a 1 pacient mal stredne závažnú poruchu funkcie obličiek (CLcr = 30 až 59 ml/min).

Medzi týmito pacientmi neboli pozorované žiadne klinicky relevantné rozdiely v aktivite faktora IX.

Etranakogén-dezaparovok sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CLcr = 15 až 29 ml/min) alebo s koncovým štádiom ochorenia obličiek (CLcr < 15 ml/min).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

V štúdií fázy 3 sa u pacientov s rôznymi stupňami steatózy pečene pri východiskovom stave (z angl. at baseline) nepreukázali žiadne klinicky významné rozdielne hladiny aktivity faktora IX.

Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene a pokročilou fibrózou neboli skúmaní (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxicita

Predklinické štúdie sa začali s produktom génovej terapie využívajúcim rekombinantný adeno-asociovaný vírus sérotypu 5 (rAAV5) exprimujúci divoký typ ľudského koagulačného faktora IX (rAAV5-hFIX). Etranakogén-dezaparovok (rAAV5-hFIX-Padua) bol následne vyvinutý z rAAV5-hFIX zavedením 2 nukleotidových zmien do transgénu pre ľudský faktor IX, čím vznikol prirodzene sa vyskytujúci Padua variant faktora IX, ktorý vykazuje výrazne zvýšenú aktivitu (pozri časť 5.1). Hladina bez pozorovaného nežiaduceho účinku (z angl. No Observed-Adverse-Effect-Level, NOAEL) bola odsledovaná u nehumánných primátov pri dávke 9×10^{13} gc/kg telesnej hmotnosti, čo je približne 5-násobok ľudskej dávky etranakogén-dezaparovoku 2×10^{13} gc/kg telesnej hmotnosti. Biodistribúcia etranakogén-dezaparovoku a jeho predchodcu, génovej terapie divokého typu ľudského faktora IX, sa hodnotila u myší a nehumánných primátov po intravenóznom podaní. Pre oba vektory a expresiu ich transgénu sa potvrdila preferenčná distribúcia do pečene v závislosti od dávky.

Genotoxicita

Genotoxické a reprodukčné riziká sa hodnotili s rAAV5-hFIX. Analýza integračného miesta v genómovej DNA hostiteľa sa vykonala na pečenej tkanive myší a nehumánných primátov, ktorým bol podaný rAAV5-hFIX až do dávky $2,3 \times 10^{14}$ gc/kg telesnej hmotnosti, čo zodpovedá približne 10-

násobku klinickej dávky u človeka. Získané sekvencie DNA vektora rAAV5-hFIX predstavovali takmer výlučne epizomálne formy, ktoré neboli integrované do hostiteľskej DNA. Zostávajúca nízka úroveň integrovanej DNA rAAV5-hFIX bola rozložená v celom genóme hostiteľa bez preferovanej integrácie do génov asociovaných so sprostredkovaním malígnej transformácie u človeka (pozri časť 4.4 Riziko malignity v dôsledku integrácie vektora).

Karcinogenita

S etranakogén-dezaparovekom neboli vykonané žiadne špecializované štúdie karcinogenity. Hoci neexistujú úplne adekvátne zvieracie modely, ktoré by adresovali tumorigénny a karcinogénny potenciál etranakogén-dezaparoveku u ľudí, toxikologické dáta nenaznačujú obavy z tumorigenicity.

Reprodukčná a vývojová toxicita

S etranakogén-dezaparovekom neboli vykonané žiadne špecializované štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity vrátane embryo-fetálnych hodnotení a hodnotení fertility, keďže väčšinu populácie pacientov liečených Hemgenixom tvoria muži. Riziko prenosu zárodočnou líniou sa hodnotilo na myšiach po podaní $2,3 \times 10^{14}$ gc/kg telesnej hmotnosti rAAV5-hFIX t. j. dávky približne 10-krát vyššej, ako sa odporúča pre ľudí. Výsledkom podania rAAV5-hFIX bola detekovateľná DNA vektora v reprodukčných orgánoch a sperme samcov. Po spárení týchto myší s naivnými samicami 6 dní po podaní sa však DNA vektora rAAV5-hFIX nezistila v reprodukčných tkanivách samíc ani v potomstve, čo naznačuje, že nedošlo k prenosu otcovskou zárodočnou líniou.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
polysorbát 20
chlorid draselný
fosforečnan draselný
chlorid sodný
fosforečnan sodný
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

24 mesiacov

Po zriedení

Po zriedení injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (pozri časť 6.6) sa Hemgenix môže uchovávať pri teplote 15 °C - 25 °C v infúznom vaku chránenom pred svetlom. Podanie dávky etranakogén-dezaparoveku pacientovi sa však má ukončiť do 24 hodín po príprave dávky. Stabilita po zriedení bola stanovená pre kopolymér polyetylénu a polypropylénu (PE/PP), infúzne vaky bez obsahu polyvinylchloridu (PVC) s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C).

Nezmrazujte.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Pred použitím zried'te.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml roztoku v injekčnej liekovke zo skla typu I so zátkou (chlórbutylová guma), hliníkovým tesnením s vyklápacím viečkom.

Hemgenix sa dodáva v injekčnej liekovke s obsahom 10 ml.

Celkový počet injekčných liekoviek v každom hotovom balení zodpovedá požadovanej dávke pre jednotlivého pacienta v závislosti od telesnej hmotnosti a je uvedený na obale.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Opatrenia, ktoré je potrebné prijať pred manipuláciou s liekom alebo jeho podaním

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy (GMO).

Pri príprave a podaní etranakogén-dezaparvoveku sa majú používať osobné ochranné prostriedky vrátane rukavíc, ochranných okuliarov, ochranného odevu a masky.

Príprava etranakogén-dezaparvoveku pred podaním

1. Pri príprave a podaní etranakogén-dezaparvoveku používajte aseptické postupy.
2. Injekčnú(-é) liekovku(-y) s etranakogén-dezaparvovekom použite len jedenkrát (jednorazová(-é) injekčná(-é) liekovka(-y)).
3. Overte požadovanú dávku etranakogén-dezaparvoveku na základe telesnej hmotnosti pacienta. Celkový počet injekčných liekoviek v každom hotovom balení zodpovedá požadovanej dávke pre každého jednotlivého pacienta na základe telesnej hmotnosti.
4. Etranakogén-dezaparvovek sa musí pred podaním zriediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
 - Odoberte objem vypočítanej dávky Hemgenixu (v ml) z 500 ml infúzneho(-ych) vaku (vakov) s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Objem, ktorý sa má odobrať, sa bude líšiť v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta.
 - o Pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 120 kg odoberte objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) zodpovedajúci celkovej dávke Hemgenixu (v ml) z jedného 500 ml infúzneho vaku.
 - o Pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 120 kg odoberte objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) zodpovedajúci celkovej dávke Hemgenixu (v ml) z dvoch 500 ml infúzných vakov odobratím polovice tohto objemu z každého z dvoch 500 ml infúzných vakov.
 - Následne pridajte požadovanú dávku etranakogén-dezaparvoveku do infúzneho(-ych) vaku (vakov), aby sa celkový objem v každom infúznom vaku rovnal opäť 500 ml.
5. Dávku Hemgenixu pridajte priamo do injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Počas riedenia nepridávajte dávku Hemgenixu do vzduchovej bubliny v infúznom vaku.
6. Infúzny(-e) vak(-y) jemne prevráťte aspoň 3-krát, aby sa roztok premiešal a zaistila sa rovnomerná distribúcia zriedeného lieku.
7. Aby sa zabránilo tvorbe peny:
 - Injekčnú(-e) liekovku(-ky) s etranakogén-dezaparvovekom a pripravený(-é) infúzny(-e) vak(-y) netrepte.

- Nepoužívajte filtračné ihly počas prípravy etranakogén-dezaparovveku.
- 8. Aby sa znížilo riziko rozliatia a/alebo tvorby aerosólu, infúzny(-e) vak(-y) by mal(-i) byť pripojený(-é) k infúznej hadičke predplnenej sterilným injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
- 9. Infúzna hadička predplnená sterilným injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) by sa mala pred použitím pripojiť k hlavnému intravenóznemu infúznemu prístupu, ktorý má byť tiež naplnený sterilným injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
- 10. Používajte iba injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), pretože stabilita etranakogén-dezaparovveku nebola stanovená s inými roztokmi a riedidlami.
- 11. Zriedený roztok etranakogén-dezaparovveku nepodávajte infúziou do tej istej intravenózne súpravy so žiadnymi inými liekmi.
- 12. Nepoužívajte centrálny venózný katéter alebo prístup (z angl. central line or port).

Podávanie

- 13. Zriedený etranakogén-dezaparovvek sa má pred podaním vizuálne skontrolovať. Zriedený etranakogén-dezaparovvek má byť číry, bezfarebný roztok. Ak sú v infúznom vaku viditeľné častice, zákal alebo zmena farby, etranakogén-dezaparovvek nepoužívajte.
- 14. Liek po zriedení použite čo najskôr. Nesmiete prekročiť čas uchovávaní zriedeného lieku nad rámec uvedený v časti 6.3.
- 15. Použite integrovaný (in-line) 0,2 µm filter vyrobený z polyétersulfónu (PES).
- 16. Zriedený roztok etranakogén-dezaparovveku sa musí podať do periférnej žily samostatným intravenóznym infúznym prístupom cez periférny venózný katéter.
- 17. Roztok etranakogén-dezaparovveku sa má podať infúziou presne podľa rýchlosti (rýchlostí) infúzie uvedenej v časti 4.2. Podanie má byť ukončené do ≤ 24 hodín po príprave dávky (pozri časť 4.2).
- 18. Po infúzii celého obsahu infúzneho vaku (infúzných vakov) sa musí infúzna súprava prepláchnuť rovnakou rýchlosťou infúzie injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa zabezpečilo podanie všetkého etranakogén-dezaparovveku.

Opatrenia, ktoré treba prijať v prípade náhodnej expozície

V prípade náhodnej expozície sa musí postupovať v súlade s miestnymi pokynmi pre farmaceutický odpad.

- V prípade náhodného zasiahnutia očí, okamžite vyplachujte oči vodou najmenej po dobu 15 minút. Nepoužívajte alkoholový roztok.
- V prípade náhodného vpichu ihly podporte krvácanie rany a miesto vpichu dobre umyte mydlom a vodou.
- V prípade náhodného zasiahnutia pokožky sa musí zasiahnuté miesto dôkladne čistiť mydlom a vodou najmenej 15 minút. Nepoužívajte alkoholový roztok.
- V prípade náhodného vdýchnutia, presuňte osobu na čerstvý vzduch.
- V prípade náhodnej orálnej expozície, výdatne vypláchnite ústa vodou.
- V každom prípade následne vyhľadajte lekársku pomoc.

Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli potenciálne prísť do kontaktu s etranakogén-dezaparovvekom, sa musia po použití dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom s virucídnou aktivitou (napr. dezinfekčným prostriedkom uvoľňujúcim chlór, ako je chlórnan s obsahom 0,1 % dostupného chlóru (1000 ppm)).

Opatrenia, ktoré je potrebné prijať pre likvidáciu lieku

Nepoužitý liek a jednorazové materiály, ktoré mohli prísť do kontaktu s Hemgenixom (pevný a tekutý odpad) musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi pokynmi pre farmaceutický odpad. Ošetrojúci personál by mal byť poučený o správnom zaobchádzaní s odpadovým materiálom, ktorý vznikol z kontaminovaných zdravotníckych pomocných prostriedkov počas používania Hemgenixu.

Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli potenciálne prísť do kontaktu s etranakogén-dezaparovovekom, sa musia po použití dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom s virucídnou aktivitou (napr. dezinfekčným prostriedkom uvoľňujúcim chlór, ako je chlórnan s obsahom 0,1 % dostupného chlóru (1000 ppm)) a potom, ak je to možné, autoklávať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1715/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. február 2023

Dátum posledného predĺženia registrácie: 07. december 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
 - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Hemgenixu na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) musí dohodnúť s príslušnými vnútroštátnymi orgánmi na obsahu a forme vzdelávacieho programu.

MAH zabezpečí, aby boli v každom členskom štáte, kde je Hemgenix na trhu, poskytnuté všetkým zdravotníckym pracovníkom a pacientom/opatrovateľom, u ktorých je predpokladané predpisovanie,

používanie alebo dohľad nad podaním Hemgenixu, nasledujúce edukačné balíčky, alebo aby k nim mali prístup. Tieto balíčky budú preložené do miestneho jazyka, aby sa zabezpečilo, že lekári a pacienti budú navrhovaným zmierňujúcim opatreniam rozumieť:

- Edukačný materiál pre lekára
- Informačný balík pre pacienta.

Edukačný materiál pre lekára pozostáva z:

- Príručky pre zdravotníckych pracovníkov;
- Súhrnu charakteristických vlastností lieku;
- Príručky pre pacienta/opatrovateľa;
- Karty pacienta.

Informačný materiál pre pacienta pozostáva z:

- Príručky pre pacienta/opatrovateľa;
- Karty pacienta;
- Písomnej informácie.

Kľúčové informácie Príručky pre zdravotníckych pracovníkov:

- Informovať pacienta o dôležitom identifikovanom riziku hepatotoxicity a o dôležitých potenciálnych rizikách horizontálneho prenosu a prenosu zárodočnou líniou, vzniku inhibítorov faktora IX, malignity v súvislosti s integráciou genómu vektora a tromboembolizmu a o podrobnostiach, ako možno tieto riziká minimalizovať.
- Pred prijatím rozhodnutia o liečbe by mal zdravotnícky pracovník pri predstavovaní Hemgenixu ako možnosti liečby s pacientom prediskutovať riziká, prínosy a nejasnosti spojené s Hemgenixom vrátane:
 - toho, že použitie Hemgenixu si bude v niektorých prípadoch vyžadovať podávanie kortikosteroidov na zvládnutie poškodenia pečene, ktoré môže tento liek spôsobiť. To si vyžaduje adekvátne monitorovanie funkcie pečene pacientov a vyhýbanie sa súbežnému používaniu hepatotoxických liekov alebo látok, aby sa minimalizovalo riziko hepatotoxicity a potenciálne znížený terapeutický účinok Hemgenixu.
 - toho, že vysoké už existujúce neutralizačné anti-AAV5 protilátky môžu znížiť účinnosť liečby Hemgenixom; u pacientov sa má pred liečbou Hemgenixom vyhodnotiť titer už existujúcich neutralizačných anti-AAV5 protilátok.
 - toho, že existuje možnosť, že na liečbu Hemgenixom nebude reagovať. Pacienti, ktorí nereagujú, sú stále vystavení dlhodobým rizikám.
 - toho, že dlhodobý účinok liečby nemožno predpovedať.
 - toho, že sa neplánuje opätovné podanie lieku pacientom, ktorí nereagujú alebo u nich došlo k strate odpovede na liečbu.
 - toho, že pacienti by mali byť testovaní na inhibítory faktora IX, aby sa sledoval vývoj inhibítorov faktora IX.
 - pripomenutia pacientom, že je dôležité prihlásiť sa do registra na sledovanie (z angl. registry for follow up) dlhodobých účinkov.
 - zdravotnícky pracovník by mal pacientovi poskytnúť príručku pre pacienta a kartu pacienta.

Kľúčové informácie Príručky pre pacienta/opatrovateľa:

- Dôležitosť úplného pochopenia prínosov a rizík liečby Hemgenixom, čo je známe a čo ešte nie je známe o dlhodobých účinkoch, týkajúcich sa bezpečnosti aj účinnosti.
- Preto pred rozhodnutím o začatí liečby lekár s pacientom prediskutuje nasledujúce:
 - že Hemgenix si bude v niektorých prípadoch vyžadovať liečbu kortikosteroidmi na prekonanie poškodenia pečene, ktoré tento liek môže spôsobiť, a že lekár sa uistí, aby pacienti boli k dispozícii na pravidelné krvné testy na kontrolu odpovede na Hemgenix a posúdenie zdravotného stavu pečene. Pacienti majú informovať zdravotníckeho pracovníka o súčasnom užívaní kortikosteroidov alebo iných

imunosupresív. Ak pacient nemôže užívať kortikosteroidy, lekár mu môže odporučiť alternatívne lieky na zvládnutie problémov s pečeňou.

- že vysoká už existujúca imunita proti vektoru môže znížiť účinnosť liečby Hemgenixom; očakáva sa, že pred liečbou Hemgenixom sa u pacientov vyhodnotí titer už existujúcich neutralizačných protilátok proti AAV5.
- že nie všetci pacienti môžu mať prospech z liečby Hemgenixom. Pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu, sú stále vystavení dlhodobým rizikám.
- Podrobnosti o tom, ako možno rozpoznať a minimalizovať dôležité potenciálne riziká horizontálneho prenosu a prenosu zárodočnou líniou, vývoja inhibítorov faktora IX, malignity v súvislosti s integráciou genómu vektora a tromboembolizmu pravidelným monitorovaním podľa odporúčaní lekárov, vrátane toho, že:
 - pacient má okamžite vyhľadať lekársku pomoc pri akýchkoľvek príznakoch naznačujúcich tromboembolickú príhodu.
 - pacienti mužského pohlavia s reprodukčným potenciálom alebo ich partnerky majú používať bariérovú antikoncepciu počas jedného roka po podaní Hemgenixu.
 - že Hemgenix má zložku vírusového vektora a môže byť spojený so zvýšeným rizikom vzniku zhubného nádoru. U pacientov s už existujúcimi rizikovými faktormi pre hepatocelulárny karcinóm je potrebné pravidelné monitorovanie pečene počas najmenej 5 rokov po liečbe Hemgenixom.
 - pacienti by nemali darovať krv, spermu alebo orgány, tkanivá a bunky na transplantáciu.
- že pacient dostane kartu pacienta, ktorú má ukázať ktorémukoľvek lekárovi alebo zdravotnej sestre vždy, keď má pacient lekárske vyšetrenie.
- dôležitosť účasti v patientskom registri na dlhodobé sledovanie počas 15 rokov.

Kľúčové informácie Karty pacienta:

- Táto karta má informovať zdravotníckych pracovníkov, že pacient dostal Hemgenix na liečbu hemofilie B.
- Pacient má ukázať kartu pacienta lekárovi alebo zdravotnej sestre vždy, keď majú dohodnuté vyšetrenie.
- Pacient má vyhľadať lekársku pomoc pri akýchkoľvek príznakoch naznačujúcich tromboembolickú príhodu.
- Pacient má pravidelne absolvovať krvné testy a vyšetrenia podľa pokynov svojho lekára.
- Karta má upozorniť zdravotníckych pracovníkov, že pacient môže podstúpiť liečbu kortikosteroidmi na minimalizáciu rizika hepatotoxicity Hemgenixu.

• Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Aby sa ďalej charakterizovala dlhodobá účinnosť a bezpečnosť etranakogén-dezaparvoveku u dospelých pacientov so závažnou a stredne závažnou hemofiliou B (vrodený nedostatok faktora IX) bez inhibítorov faktora IX v anamnéze má MAH predložiť záverečnú správu z analýzy štúdie z registra podľa schváleného protokolu.	31. december 2044

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a(4) nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Aby sa potvrdila účinnosť a bezpečnosť etranakogén-dezaparvoveku u dospelých pacientov so závažnou a stredne závažnou hemofiliou B (vrodený nedostatok faktora IX) bez inhibítorov faktora IX v anamnéze má MAH predložiť finálne výsledky (5 rokov dát) pivotnej štúdie CT-AMT-061-02 s 54 subjektmi.	31. október 2025
Aby sa potvrdila účinnosť a bezpečnosť etranakogén-dezaparvoveku u dospelých pacientov so závažnou a stredne závažnou hemofiliou B (vrodený nedostatok faktora IX) bez inhibítorov faktora IX v anamnéze, bez ohľadu na východiskový titer neutralizačných protilátok proti AAV5, by mal MAH predložiť správu z priebežnej analýzy po 1 roku sledovania po zaradení prvých 50 subjektov do štúdie CSL222_4001.	31. december 2026

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Hemgenix 1 x 10¹³ kópií genómu/ml koncentrát na infúzny roztok
etranakogén-dezaparvovek

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml etranakogén-dezaparvoveku obsahuje 1 x 10¹³ kópií genómu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, polysorbát 20, chlorid draselný, dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, hydrogenfosforečnan sodný, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), voda na injekcie. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

10 ml injekčná liekovka x (počet injekčných liekoviek na dávkovanie pre pacienta)

Balenie špecifické pre pacienta obsahujúce dostatočné množstvo injekčných liekoviek na dávkovanie každého pacienta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jedno použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie po zriedení

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Nezmrazujte.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy.

Zlikvidujte v súlade s miestnymi pokynmi pre farmaceutický odpad.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CSL Behring GmbH

D-35041 Marburg

Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1715/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC

SN

NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Hemgenix 1 x 10¹³ kópií genómu/ml sterilný koncentrát
etranakogén-dezaparvovek
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

10 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Hemgenix 1 x 10¹³ kópií genómu/ml koncentrát na infúzny roztok etranakogén-dezaparvovek

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Váš lekár vám poskytne Kartu pacienta. Pozorne si ju prečítajte a postupujte podľa pokynov na nej uvedených.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Hemgenix a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hemgenix
3. Ako používať Hemgenix
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Hemgenix
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Hemgenix a na čo sa používa

Čo je Hemgenix a na čo sa používa

Hemgenix je liek na génovú terapiu, ktorý obsahuje účinnú látku etranakogén-dezaparvovek. Liek na génovú terapiu účinkuje tak, že do tela doručí gén na opravu genetickej chyby.

Hemgenix sa používa na liečbu závažnej a stredne závažnej hemofílie B (vrodený nedostatok faktora IX) u dospelých, ktorí nemajú súčasné ani minulé inhibítory (neutralizačné protilátky) proti proteínu faktora IX.

Ľudia s hemofiliou B sa rodia so zmenenou formou génu potrebného na tvorbu faktora IX, základného proteínu potrebného na zrážanie krvi a zastavenie akéhokoľvek krvácania. Ľudia s hemofiliou B majú nedostatočné hladiny faktora IX a sú náchylní na epizódy vnútorného alebo vonkajšieho krvácania.

Ako Hemgenix funguje

Účinná látka v Hemgenixe je založená na víruse, ktorý u ľudí nespôsobuje ochorenie. Tento vírus bol upravený tak, aby sa nemohol šíriť v tele, ale aby mohol doručiť kópiu génu faktora IX do buniek pečene. To umožňuje pečeni produkovať proteín faktora IX a zvýšiť hladiny funkčného faktora IX v krvi. To pomáha normálnejšiemu zrážaniu krvi a zabraňuje alebo obmedzuje epizódy krvácania.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Hemgenix

Nepoužívajte Hemgenix

- Ak ste alergický na etranakogén-dezaparvovek alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak máte aktívnu infekciu, ktorá je buď akútna (krátkodobá) alebo chronická (dlhodobá) a ktorá nie je kontrolovaná liekmi.
- Ak pečeň nepracuje správne v dôsledku pokročilej fibrózy pečene (zjazvenie a zhrubnutie tkaniva) alebo cirhózy (zjazvenie v dôsledku dlhodobého poškodenia pečene).

Ak sa vás týka čokoľvek z vyššie uvedeného, alebo ak si nie ste istý niečím z vyššie uvedeného, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako dostanete Hemgenix.

Upozornenia a opatrenia

Pred liečbou Hemgenixom

Predtým, ako vám bude podaná liečba Hemgenixom, váš lekár vykoná niekoľko testov.

Krvné testy na protilátky

Pred liečbou Hemgenixom vám lekár vykoná krvné testy na kontrolu určitých protilátok (proteínov) vrátane:

- Krvných testov na kontrolu prítomnosti protilátok v krvi namierených proti proteínu ľudského faktora IX (inhibitory faktora IX).
Ak vám test na tieto protilátky vyjde pozitívne, približne o 2 týždne vám bude vykonaný ďalší test. Ak budú výsledky prvého testu aj opakovaného testu pozitívne, podanie Hemgenixu nebude zahájené.
- Môžu sa tiež vykonať krvné testy na kontrolu množstva protilátok v krvi namierených proti typu vírusu, ktorý sa používa na výrobu Hemgenixu.

Zdravotný stav pečene

Aby bolo možné rozhodnúť, či je tento liek pre vás vhodný, váš lekár pred začatím liečby Hemgenixom skontroluje zdravotný stav pečene a vykoná:

- Krvné testy na kontrolu hladiny pečeňových enzýmov v krvi
- Ultrazvuk pečene
- Elastografické vyšetrenie na kontrolu zjazvenia alebo zhrubnutia pečene.

Počas alebo krátko po podaní infúzie Hemgenixu

Lekár vás bude sledovať **počas alebo krátko po** podaní infúzie Hemgenixu.

Reakcie súvisiace s infúziou

Vedľajšie účinky súvisiace s infúziou sa môžu vyskytnúť počas, alebo krátko po podaní infúzie (kvapkania) Hemgenixu. Lekár vás bude sledovať počas infúzie Hemgenixu a aspoň 3 hodiny po tom, čo vám bude Hemgenix podaný.

- Príznaky takýchto vedľajších účinkov sú uvedené v časti 4 „Možné vedľajšie účinky“. **Okamžite** informujte lekára alebo zdravotnú sestru, ak počas infúzie alebo krátko po nej zaznamenáte tieto alebo akékoľvek iné príznaky.
- V závislosti od vašich príznakov môže byť infúzia spomalená alebo prerušená. Ak sa infúzia preruší, môže sa znovu spustiť pomalšou rýchlosťou, keď reakcia súvisiaca s infúziou odznie.

Lekár môže tiež zvažiť, či by ste mali dostať kortikosteroidy (napr. prednizolón alebo prednizón), ktoré vám pomôžu reakciu súvisiacu s infúziou zvládnuť.

Po liečbe Hemgenixom

Po liečbe Hemgenixom bude lekár naďalej kontrolovať váš zdravotný stav. Je **dôležité**, aby ste so svojím lekárom **prediskutovali harmonogram týchto krvných testov**, aby mohli byť vykonané podľa potreby.

Pečeňové enzýmy

Hemgenix vyvolá vo vašom imunitnom systéme reakciu, ktorá môže viesť k zvýšenej hladine určitých pečeňových enzýmov v krvi nazývaných transaminázy. Lekár vám bude pravidelne sledovať hladiny pečeňových enzýmov, aby sa uistil, že liek účinkuje tak, ako má:

- Minimálne počas prvých 3 mesiacov po podaní Hemgenixu vám budú jedenkrát týždenne urobené krvné testy na sledovanie hladín pečeňových enzýmov.
 - Ak u vás dôjde k zvýšeniu pečeňových enzýmov, môžu vám robiť krvné testy na kontrolu hladiny pečeňových enzýmov častejšie, kým sa nevrátia do normálu. Možno budete musieť užívať ďalší liek (kortikosteroidy) na zvládnutie týchto vedľajších účinkov.
 - V prípade potreby môže váš lekár po konzultácii s lekárom, ktorý má skúsenosti s ochoreniami pečene, vykonať aj ďalšie testy na vylúčenie iných príčin zvýšenia pečeňových enzýmov.
- Lekár bude opakovať vyšetrenia pečeňových enzýmov každé tri mesiace od 4. mesiaca až do jedného roka po podaní Hemgenixu, aby pokračoval v kontrole zdravotného stavu pečene. V druhom roku po podaní Hemgenixu bude váš lekár sledovať pečeňové enzýmy jedenkrát za polrok. Po druhom roku bude váš lekár kontrolovať pečeňové enzýmy jedenkrát ročne počas obdobia najmenej 5 rokov po podaní Hemgenixu.

Hladiny faktora IX

Váš lekár bude pravidelne kontrolovať hladiny faktora IX, aby zistil, či liečba Hemgenixom bola úspešná.

- Minimálne počas prvých 3 mesiacov po podaní Hemgenixu vám budú jedenkrát týždenne urobené krvné testy na kontrolu hladín faktora IX.
- Váš lekár bude opakovať tieto vyšetrenia každé tri mesiace od 4. mesiaca až do jedného roka po podaní Hemgenixu, aby pokračoval v kontrole hladiny faktora IX. V druhom roku po podaní Hemgenixu bude váš lekár kontrolovať hladiny faktora IX jedenkrát za polrok. Následne ich bude váš lekár kontrolovať jedenkrát ročne počas obdobia minimálne 5 rokov po podaní Hemgenixu.
- Ak u vás dôjde k zvýšeniu pečeňových enzýmov, alebo budete musieť užívať ďalší liek (napr. kortikosteroidy), budú vám krvné testy na kontrolu hladín faktora IX robené častejšie, kým sa pečeňové enzýmy nevrátia do normálu, alebo kým neprestanete užívať ďalší liek.

Používanie inej liečby hemofílie

Po použití Hemgenixu sa poraďte so svojím lekárom o tom, či alebo kedy by ste mali ukončiť vašu inú liečbu hemofílie, a vypracujte si liečebný plán, čo robiť v prípade operácie, úrazu, krvácaní alebo akýchkoľvek zákrokov, ktoré by mohli potenciálne zvýšiť riziko krvácania. Je veľmi dôležité, aby ste pokračovali v pozorovaní a návštevách lekára, aby sa zistilo, či potrebujete na zvládnutie hemofílie použiť inú liečbu.

Abnormálne zrážanie krvi (tromboembolické príhody)

Po liečbe Hemgenixom sa hladina proteínu faktora IX môže zvýšiť. U niektorých pacientov sa môže na určitý čas zvýšiť na hodnoty presahujúce normálny rozsah.

- Neobvykle zvýšené hladiny faktora IX môžu spôsobiť abnormálne zrážanie krvi, čo zvyšuje riziko krvných zrazenín, napríklad v pľúcach (pľúcny tromboembolizmus) alebo v krvnej cieve nohy (žilová alebo arteriálna trombóza). Toto teoretické riziko je nízke vzhľadom na váš vrodený nedostatok v kaskáde zrážania krvi v porovnaní so zdravými osobami.
- Môže vám hroziť riziko abnormálneho zrážania krvi, ak máte už existujúce problémy so srdcom a krvnými cievami (napr. ochorenie srdca (kardiovaskulárne ochorenie) v minulosti, zhrubnuté a stuhnuté tepny (arterioskleróza), vysoký krvný tlak (hypertenzia) alebo ak ste diabetik alebo máte viac ako 50 rokov).
- Váš lekár bude pravidelne sledovať krv na prípadné odchýlky v hladinách faktora IX, najmä ak budete po podaní Hemgenixu pokračovať v bežnej profylaxii faktorom IX (náhradná liečba faktorom IX) (pozri tiež časť 3 "Ako používať Hemgenix").
- Okamžite sa poraďte so svojím lekárom, ak na sebe spozorujete príznaky abnormálneho zrážania krvi, akým je náhla bolesť na hrudníku, dýchavičnosť, náhly nástup svalovej slabosti, strata citlivosti a/alebo rovnováhy, znížená bdelosť, ťažkosti s rečou alebo opuch jednej alebo oboch nôh.

Vyvarovanie sa darcovstvu krvi a darcovstvu na transplantácie

Účinná látka v Hemgenixe sa môže dočasne vylučovať krvou, spermou, materským mliekom alebo telesnými tekutinami, čo je proces nazývaný vylučovanie (pozri tiež časť 2 "Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť").

Aby sa zabezpečilo, že ľudia bez hemofilie B nebudú vystavení DNA Hemgenixu prostredníctvom procesu vylučovania v tele a/alebo sperme, nebudete môcť po tom, ako ste boli liečení Hemgenixom darovať krv, spermu, alebo orgány, tkanivá a bunky na transplantáciu.

Pacienti s oslabenou imunitou alebo pacienti s HIV alebo inou infekciou

Ak máte problémy s imunitným systémom (ste imunokompromitovaný), podstupujete alebo budete podstupovať liečbu potlačajúcu váš imunitný systém alebo máte HIV alebo inú novú alebo nedávnu infekciu, lekár rozhodne, či budete môcť dostať Hemgenix.

Neutralizujúce protilátky proti proteínom faktora IX (inhibitory faktora IX)

Neutralizujúce protilátky proti proteínom faktora IX môžu zastaviť správne fungovanie Hemgenixu. Váš lekár vám môže skontrolovať krv na prítomnosť týchto protilátok, ak krvácania nebudú pod kontrolou, alebo sa vrátia po podaní Hemgenixu (pozri tiež časť 3 "Ako používať Hemgenix").

Opätovné podanie génovej terapie v budúcnosti

Po podaní Hemgenixu bude váš imunitný systém produkovať protilátky proti obalu vektora AAV. Zatiaľ nie je známe, či a za akých podmienok možno liečbu Hemgenixom opakovať. Zatiaľ tiež nie je známe, či alebo za akých podmienok je možné následné použitie inej génovej terapie.

Riziko malignity potenciálne súvisiace s Hemgenixom

- Hemgenix sa vloží do buniek pečene a mohol by sa prípadne vložiť do DNA bunky pečene alebo do DNA iných telesných buniek. V dôsledku toho by Hemgenix mohol prispieť k riziku rakoviny, napríklad rakoviny pečene (hepatocelulárny karcinóm). Aj keď o tom v klinických štúdiách nie sú doteraz žiadne dôkazy, vzhľadom na povahu lieku je to naďalej možné. Mali by ste sa preto o tom poradiť so svojím lekárom.

- Ak ste pacient s už existujúcimi rizikovými faktormi pre hepatocelulárny karcinóm (napr. máte fibrózu pečene (zjazvenie a zhrubnutie pečene) alebo hepatitídu B, hepatitídu C, stukovatenie pečene (nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD)) alebo nadmerne pijete alkohol), váš lekár bude pravidelne (napr. jedenkrát ročne) sledovať dlhodobý zdravotný stav pečene najmenej 5 rokov po podaní Hemgenixu a vykoná nasledujúce testy:
 - jedenkrát ročne ultrazvuk pečene
 - jedenkrát ročne krvný test na kontrolu zvýšenia tzv. alfa-fetoproteínu.
- Po liečbe Hemgenixom bude od vás očakávané zaradenie sa do štúdie s následným sledovaním, ktorá pomôže preskúmať dlhodobú bezpečnosť liečby počas 15 rokov, ako dobre liečba naďalej funguje a akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré by s liečbou mohli súvisieť. V prípade rakoviny vám lekár môže odobrať vzorku z rakovinou poškodeného tkaniva (biopsia), aby skontroloval, či sa Hemgenix vložil do bunkovej DNA.

Deti a dospievajúci

Hemgenix nebol skúmaný u detí alebo dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Hemgenix

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Ak užívate lieky, o ktorých je známe, že poškadzujú pečeň (hepatotoxické lieky), lekár môže rozhodnúť, že môže byť potrebné tento liek vysadiť, aby ste mohli dostať Hemgenix.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa používania Hemgenixu u žien s hemofíliou B.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom pred podaním Hemgenixu.

- Liečba Hemgenixom sa u žien, ktoré môžu otehotnieť, neodporúča. Zatiaľ nie je známe, či sa Hemgenix môže u týchto pacientok bezpečne používať, pretože účinky na tehotenstvo a nenarodené dieťa nie sú známe.
- Hemgenix sa nemá používať počas tehotenstva. Nie je známe, či tento liek môže ublížiť vášmu nenarodenému dieťaťu, ak vám je podaný počas tehotenstva.
- Hemgenix sa nemá užívať počas dojčenia. Nie je známe, či sa tento liek vylučuje do ľudského mlieka. Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť.

Používanie antikoncepcie a vyhýbanie sa tehotenstvu partnerky počas určitého obdobia

Po liečbe mužského pacienta Hemgenixom sa pacient a prípadná partnerka musia počas 12 mesiacov vyhýbať tehotenstvu. Máte používať účinnú antikoncepciu (napr. bariérovú antikoncepciu, ako je kondóm alebo pesar). Je to preto, aby sa predišlo teoretickému riziku, že gén faktora IX z liečby otca Hemgenixom sa preniesie na dieťa s neznámymi následkami. Z rovnakého dôvodu nesmú pacienti mužského pohlavia darovať spermu. Obráťte sa na svojho lekára, ktoré metódy antikoncepcie sú vhodné.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Hemgenix má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Krátko po infúzii Hemgenixu sa vyskytli dočasné závraty, únava a bolesti hlavy. Ak sa vás to týka, mali by ste byť

opatrní, kým si nebudete istí, že Hemgenix nemá nepriaznivý vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Poradte sa o tom so svojím lekárom.

Hemgenix obsahuje sodík a draslík

- Tento liek obsahuje 35,2 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 1,8 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.
- Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (39 mg) draslíka v jednej injekčnej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo draslíka.

3. Ako používať Hemgenix

Hemgenix vám bude podaný v nemocničnom prostredí pod vedením lekára, ktorý má skúsenosti a je vyškolený v liečbe vášho ochorenia hemofilie B.

Hemgenix vám bude podaný **iba jedenkrát** formou jednorazovej pomalej infúzie (kvapkania) do žily. Infúzia trvá zvyčajne 1 až 2 hodiny.

Váš lekár vám vypočíta správnu dávku na základe vašej telesnej hmotnosti.

Prerušenie liečby exogénnym faktorom IX

- Môže trvať niekoľko týždňov, kým sa po infúzii Hemgenixu prejaví zlepšenie kontroly krvácania, a počas prvých týždňov po infúzii Hemgenixu môže byť potrebné pokračovať v náhradnej liečbe exogénnym faktorom IX.
- Lekár vám bude pravidelne sledovať hladiny aktivity faktora IX v krvi, t. j. týždenne najmenej počas prvých 3 mesiacov a potom v pravidelných intervaloch, a rozhodne, či a kedy máte dostávať, znížiť alebo ukončiť liečbu exogénnym faktorom IX (pozri časť 2).

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa použitia Hemgenixu, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

V klinických štúdiách s Hemgenixom boli pozorované nasledujúce vedľajšie účinky.

Veľmi časté (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 pacientov)

- Bolesť hlavy
- Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi (zvýšená alanínaminotransferáza)
- Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi (zvýšená aspartátaminotransferáza)
- Ochorenie podobné chrípke
- Zvýšené hladiny C-reaktívneho proteínu, ukazovateľa zápalu
- Reakcie súvisiace s infúziou (alergické reakcie (precitlivenosť), reakcia v mieste podania infúzie, závrat, svrbenie očí (pruritus), začervenanie kože (flushing), bolesť hornej časti brucha (abdominálna bolesť), svrbivá vyrážka (urtikária), nepríjemné pocity na hrudi a horúčka)

Časté (môžu sa vyskytnúť až u 1 z 10 pacientov)

- Závrat
- Pocit nevoľnosti (nauzea)
- Únava

- Celkový pocit nepohodlia (malátnosť)
- Zvýšené hladiny bilirubínu, prirodzeného žltého farbiva vznikajúceho rozpadom červeného krvného farbiva, v krvi
- Zvýšené hladiny kreatínfosfokinázy v krvi, enzýmu (bielkoviny), ktorý sa nachádza najmä v srdci, mozgu a kostrovom svalstve

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Hemgenix

Nasledujúce informácie sú určené len pre lekárov.

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku injekčnej liekovky a škatuľke po EXP.

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C). Nezmrazujte.

Injekčné liekovky uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Pred použitím zriedť.

Po zriedení injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) sa Hemgenix môže uchovávať pri teplote 15 °C - 25 °C v infúznom vaku chránenom pred svetlom po dobu 24 hodín po príprave dávky.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete častice, zákal alebo zmenu farby.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Hemgenix obsahuje

- Liečivo je etranakogén-dezaparovovek. Každý ml etranakogén-dezaparovoveku obsahuje 1×10^{13} kópií genómu (gc)/ml.
- Ďalšie zložky (pomocné látky) sú sacharóza, polysorbát 20, chlorid draselný, dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, hydrogenfosforečnan sodný, kyselina chlorovodíková (na úpravu pH), voda na injekcie (pozri tiež časť 2 "Hemgenix obsahuje sodík a draslík").

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy.

Ako vyzerá Hemgenix a obsah balenia

Hemgenix je koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát).

Hemgenix je číry, bezfarebný roztok.

Hemgenix sa dodáva v injekčnej liekovke obsahujúcej 10 ml etranakogén-dezaparovoveku.

Celkový počet injekčných liekoviek v balení zodpovedá požadovanej dávke pre jednotlivého pacienta v závislosti od jeho telesnej hmotnosti a je uvedený na obale.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Slovenija

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

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Slovenská republika

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

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Κύπρος

CSL Behring EΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou.

To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Dôležité: Pred použitím si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC).

Opatrenia, ktoré je potrebné prijať pred manipuláciou s liekom alebo jeho podaním

Tento liek obsahuje geneticky modifikované organizmy (GMO).

Pri príprave a podaní etranakogén-dezaparoveku sa majú používať osobné ochranné prostriedky vrátane rukavíc, ochranných okuliarov, ochranného odevu a masky.

Príprava etranakogén-dezaparoveku pred podaním

1. Pri príprave a podaní etranakogén-dezaparoveku používajte aseptické postupy.
2. Injekčnú(-é) liekovku(-y) s etranakogén-dezaparovekom použite len jedenkrát (jednorazová(-é) injekčná(-é) liekovka(-y)).
3. Overte požadovanú dávku etranakogén-dezaparoveku na základe telesnej hmotnosti pacienta. Celkový počet injekčných liekoviek v každom hotovom balení zodpovedá požadovanej dávke pre každého jednotlivého pacienta na základe telesnej hmotnosti.

4. Etranakogén-dezaparovok sa musí pred podaním zriediť injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
 - Odoberte objem vypočítanej dávky Hemgenixu (v ml) z 500 ml infúzneho(-ych) vaku (vakov) s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Objem, ktorý sa má odobrať, sa bude líšiť v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta.
 - o Pre pacientov s telesnou hmotnosťou < 120 kg odoberte objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) zodpovedajúci celkovej dávke Hemgenixu (v ml) z jedného 500 ml infúzneho vaku.
 - o Pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 120 kg odoberte objem injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) zodpovedajúci celkovej dávke Hemgenixu (v ml) z dvoch 500 ml infúzných vakov odobratím polovice tohto objemu z každého z dvoch 500 ml infúzných vakov.
 - Následne pridajte požadovanú dávku etranakogén-dezaparovoku do infúzneho(-ych) vaku (vakov), aby sa celkový objem v každom infúznom vaku rovnal opäť 500 ml.
5. Dávku Hemgenixu pridajte priamo do injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Počas riedenia nepridávajte dávku Hemgenixu do vzduchovej bubliny v infúznom vaku.
6. Infúzny(-e) vak(-y) jemne prevráťte aspoň 3-krát, aby sa roztok premiešal a zaistila sa rovnomerná distribúcia zriedeného lieku.
7. Aby sa zabránilo tvorbe peny:
 - Injekčnú(-e) liekovku(-ky) s etranakogén-dezaparovekom a pripravený(-é) infúzny(-e) vak(-y) netrepte.
 - Nepoužívajte filtračné ihly počas prípravy etranakogén-dezaparovoku.
8. Aby sa znížilo riziko rozliatia a/alebo tvorby aerosólu, infúzny(-e) vak(-y) by mal(-i) byť pripojený(-é) k infúznej hadičke predplnenej sterilným injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
9. Infúzna hadička predplnená sterilným injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) by sa mala pred použitím pripojiť k hlavnému intravenóznemu infúznemu prístupu, ktorý má byť tiež naplnený sterilným injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).
10. Používajte iba injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), pretože stabilita etranakogén-dezaparovoku nebola stanovená s inými roztokmi a riedidlami.
11. Zriedený roztok etranakogén-dezaparovoku nepodávajte infúziou do tej istej intravenóznej súpravy so žiadnymi inými liekmi.
12. Nepoužívajte centrálny venózný katéter alebo prístup (z angl. central line or port).

Podávanie

13. Zriedený etranakogén-dezaparovok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať. Zriedený etranakogén-dezaparovok má byť číry, bezfarebný roztok. Ak sú v infúznom vaku viditeľné častice, zákal alebo zmena farby, etranakogén-dezaparovok nepoužívajte.
14. Liek po zriedení použite čo najskôr. Nesmiete prekročiť čas uchovávania zriedeného lieku nad rámec stanovený v SmPC časti 6.3.
15. Použite integrovaný (in-line) 0,2 µm filter vyrobený z polyétersulfónu (PES).
16. Zriedený roztok etranakogén-dezaparovoku sa musí podať do periférnej žily samostatným intravenóznym infúznym prístupom cez periférny venózný katéter.
17. Roztok etranakogén-dezaparovoku sa má podať infúziou presne podľa rýchlosti (rýchlostí) infúzie uvedenej v SmPC časti 4.2. Podanie má byť ukončené do ≤ 24 hodín po príprave dávky (pozri SmPC časť 4.2).
18. Po infúzii celého obsahu infúzneho vaku (infúzných vakov) sa musí infúzna súprava prepláchnuť rovnakou rýchlosťou infúzie injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa zabezpečilo podanie všetkého etranakogén-dezaparovoku.

Opatrenia, ktoré treba prijať v prípade náhodnej expozície

V prípade náhodnej expozície sa musí postupovať v súlade s miestnymi pokynmi pre farmaceutický odpad.

- V prípade náhodného zasiahnutia očí, okamžite vyplachujte oči vodou najmenej po dobu 15 minút. Nepoužívajte alkoholový roztok.
- V prípade náhodného vpichu ihly podporte krvácanie rany a miesto vpichu dobre umyte mydlom a vodou.
- V prípade náhodného zasiahnutia pokožky sa musí zasiahnuté miesto dôkladne čistiť mydlom a vodou najmenej 15 minút. Nepoužívajte alkoholový roztok.
- V prípade náhodného vdýchnutia, presuňte osobu na čerstvý vzduch.
- V prípade náhodnej orálnej expozície, výdatne vypláchnite ústa vodou.
- V každom prípade následne vyhľadajte lekársku pomoc.

Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli potenciálne prísť do kontaktu s etranakogén-dezaparvovekom, sa musia po použití dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom s virucídnou aktivitou (napr. dezinfekčným prostriedkom uvoľňujúcim chlór, ako je chlórnan s obsahom 0,1 % dostupného chlóru (1000 ppm)).

Opatrenia, ktoré je potrebné prijať pre likvidáciu lieku

Nepoužitý liek a jednorazové materiály, ktoré mohli prísť do kontaktu s Hemgenixom (pevný a tekutý odpad) musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi pokynmi pre farmaceutický odpad. Riziko nepriaznivého účinku na ľudské zdravie pri náhodnej expozícii Hemgenixu a environmentálne riziká sa však považujú za zanedbateľné.

Ošetrojúci personál by mal byť poučený o správnom zaobchádzaní s odpadovým materiálom, ktorý vznikol z kontaminovaných zdravotníckych pomocných prostriedkov počas používania Hemgenixu.

Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli potenciálne prísť do kontaktu s etranakogén-dezaparvovekom, sa musia po použití dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom s virucídnou aktivitou (napr. dezinfekčným prostriedkom uvoľňujúcim chlór, ako je chlórnan s obsahom 0,1 % dostupného chlóru (1000 ppm)) a potom, ak je to možné, autoklávať.