

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Hemgenix 1×10^{13} kopij genoma/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Etranakogen dezaparvovek je zdravilo za gensko zdravljenje, ki izraža humani koagulacijski faktor IX. Je nereplicirajoč se rekombinanten vektor na osnovi adenoasociacijskega virusa serotipa 5 (AAV5) in vsebuje kodonsko optimizirano zaporedje cDNK za različico gena za humani koagulacijski faktor IX R338L (FIX-Padua) pod nadzorom jetrno specifičnega promotorja (LP1 – liver-specific promoter). Etranakogen dezaparvovek se proizvaja v celicah insektov s tehnologijo rekombinantne DNK.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

En ml koncentrata etranakogen dezaparvoveka vsebuje 1×10^{13} kopij genoma (gc – gene copies).

Iz ene vial je mogoče odvzeti 10 ml koncentrata za raztopino za infundiranje, ki vsebuje skupno 1×10^{14} kopij genoma.

Skupno število vial v vsakem končnem pakiranju se prilagodi zahtevam za odmerjanje pri posameznem bolniku glede na njegovo telesno maso (glejte poglavje 4.2 in 6.5).

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 35.2 mg natrija na vialo (3.52 mg/ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Hemgenix je indicirano za zdravljenje hude in zmerno hude hemofilije B (prirojeno pomanjkanje faktorja IX) pri odraslih bolnikih brez anamneze prisotnosti zaviralcev faktorja IX.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora potekati pod nadzorom zdravnika, izkušenega v zdravljenju hemofilije in/ali motenj strjevanja krvi. To zdravilo je treba dajati v okolju, kjer sta takoj na voljo osebje in oprema za zdravljenje reakcij, povezanih z infundiranjem (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Zdravilo Hemgenix se sme dati le bolnikom, pri katerih niso prisotni zaviralci faktorja IX.

V primeru pozitivnega rezultata testa za zaviralce humanega faktorja IX je potrebno ponovno opraviti test v približno 2 tednih. Če so rezultati prvotnega in ponovnega testa pozitivni, bolnik ne sme prejeti zdravila Hemgenix.

Dodatno je pred dajanjem zdravila Hemgenix treba opraviti teste delovanja jeter in oceniti titer predhodno prisotnih nevtralizacijskih protiteles proti AAV5; glejte poglavje 4.4.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Hemgenix je enkratni odmerek 2×10^{13} gc/kg telesne mase, kar ustreza 2 ml/kg telesne mase, ki se daje v obliki intravenske infuzije po redčenju z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje (glejte poglavje 4.2 spodaj in poglavje 6.6).

Zdravilo Hemgenix se lahko da le enkrat.

Prekinitev profilakse z eksogenim humanim faktorjem IX

Učinek zdravljenja z etranakogen dezaparvovekom se lahko pojavi v nekaj tednih po dajanju (glejte poglavje 5.1). Zato bo v prvih tednih po infundiranju etranakogen dezaparvoveka morda potrebna hemostatska podpora z eksogenim humanim faktorjem IX, da se zagotovi zadostna pokritost s faktorjem IX v prvih dneh po zdravljenju. Po aplikaciji odmerka je priporočljivo spremljanje aktivnosti faktorja IX (npr. enkrat tedensko 3 mesece), da se spremlja bolnikov odziv na etranakogen dezaparvovek.

Pri uporabi enostopenjskega testa strjevanja krvi, ki temelji na *in vitro* aktiviranem delnem tromboplastinskem času (aPTT - activated partial thromboplastin time) za določanje aktivnosti faktorja IX v krvnih vzorcih bolnikov lahko na rezultate plazemske aktivnosti faktorja IX vplivata vrsta uporabljenega reagenta aPTT in referenčnega standarda v testu. To je pomembno upoštevati zlasti pri menjavi laboratorija in/ali reagentov, uporabljenih v testu (glejte poglavje 4.4). Zato se priporoča uporaba istega testa in reagentov za spremljanje aktivnosti faktorja IX skozi čas.

Če zvišana plazemska aktivnost faktorja IX ni dosežena, se zmanjša, krvavitev ni nadzorovana ali se ponovi, je po odmerku priporočljivo ponovno testiranje navzočnosti zaviralcev faktorja IX skupaj s testiranjem aktivnosti faktorja IX.

Posebne skupine bolnikov

Starejša populacija

Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna. Izkušnje z zdravljenjem pri bolnikih, starih 65 let in več, so omejene (glejte poglavje 5.1).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih s katero koli stopnjo okvare ledvic odmerka ni potrebno prilagajati.

Varnosti in učinkovitosti etranakogen dezaparvoveka pri bolnikih s hudo ledvično okvaro in končno odpovedjo ledvic niso preučevali (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z motnjo delovanja jeter se prilagajanja odmerka ne priporoča (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Učinkovitost etranakogen dezaparvoveka pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ni dokazana. Etranakogen dezaparvovek je kontraindiciran pri bolnikih z akutno ali nekontrolirano kronično jetrno okužbo ter pri bolnikih z znano napredovalo jetrno fibrozo ali cirozo (glejte poglavje 4.3). Uporaba tega zdravila se odsvetuje pri bolnikih z drugimi pomembnimi motnjami v delovanju jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolniki z okužbo z virusom HIV

Pri bolnikih z okužbo z virusom HIV se prilagajanja odmerka ne priporoča. Izkušnje pri bolnikih z nadzorovano okužbo z virusom HIV so omejene.

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti etranakogen dezaparboveka pri otrocih, starih od 0 do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Hemgenix se daje kot enkratna intravenska infuzija po redčenju potrebnega odmerka z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za infundiranje. Etranakogen dezaparboveka se ne sme dajati v obliki hitre intravenske ali bolusne injekcije.

Za navodila glede priprave raztopine zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Hitrost infundiranja

Razredčeno zdravilo je treba dajati s konstantno hitrostjo infundiranja 500 ml/uro (8 ml/min).

- V primeru z infundiranjem povezane reakcije med dajanjem je treba hitrost infundiranja upočasniti ali ga prekiniti, da se zagotovi, da bolnik zdravilo prenaša. Če infundiranje prekinete, ga lahko znova začnete z manjšo hitrostjo, ko z infundiranjem povezana reakcija mine (glejte poglavje 4.4).
- Če je treba hitrost infundiranja zmanjšati ali infundiranje prekiniti in znova začeti, je treba raztopino etranakogen dezaparboveka infundirati v roku uporabnosti razredčenega zdravila, tj. v 24 urah po pripravi odmerka (glejte poglavje 6.3).

Podrobna navodila glede priprave, rokovanja, nenamerne izpostavljenosti in odstranjevanja zdravila Hemgenix so v poglavju 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Aktivne okužbe, bodisi akutne bodisi nenadzorovane kronične okužbe.
- Bolniki z znano napredujočo jetrno fibrozo ali cirozo (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Začetek zdravljenja z zdravilom Hemgenix

Bolniki z obstoječimi protitelesi proti vektorski kapsidi AAV5

Pred zdravljenjem z zdravilom Hemgenix je treba oceniti bolnikove titre obstoječih nevtralizirajočih protiteles proti-AAV5.

Obstoječa nevtralizirajoča protitelesa proti AAV5 nad titrom 1:898, ki temelji na testu nevtralizirajočih protiteles proti AAV5 z razširjenim območjem merjenja (enakovredno titru 1:678 na podlagi prejšnjega testa klinične študije) lahko ovirajo izražanje transgena na želenih terapevtskih ravneh in tako zmanjšajo učinkovitost zdravljenja z zdravilom Hemgenix (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih z nevtralizirajočimi protitelesi proti AAV5 nad 1:898 (enakovredno titru 1:678 na podlagi prejšnjega testa klinične študije) je na voljo omejena količina podatkov. V kliničnih študijah z etranakogenom dezaparbovekom pri 1 bolniku s titrom obstoječih nevtralizirajočih protiteles proti AAV5 1:3212 (testirano z uporabo testa klinične študije, enakovredno titru 1:4417 na podlagi testa nevtralizirajočih protiteles proti AAV5 z razširjenim območjem merjenja) niso opazili izražanja faktorja IX in je bila potrebna ponovna uvedba profilakse z eksogenim faktorjem IX (glejte poglavje 5.1).

V kliničnih študijah z etranakogen dezaparvovekom so bile za podskupino bolnikov z zaznavnimi obstoječimi nevtralizirajočimi protitelesi proti AAV5 do titra 1:678 (testirano z uporabo testa klinične študije, enakovredno titru 1:898 na podlagi testa nevtralizirajočih protiteles proti AAV5 z razširjenim območjem merjenja) povprečne ravni aktivnosti faktorja IX v istem razponu, vendar številčno nižje v primerjavi s tistimi pri bolnikih v podskupini brez zaznavnih obstoječih nevtralizirajočih protiteles proti AAV5. Vendar sta obe skupini bolnikov, z zaznavnimi obstoječimi nevtralizirajočimi protitelesi proti AAV5 in brez njih, po dajanju etranakogen dezaparvoveka pokazali izboljšano hemostatsko zaščito v primerjavi s standardno profilakso s faktorjem IX (glejte poglavje 5.1).

Izhodiščna funkcija jeter

Pred zdravljenjem z zdravilom Hemgenix je treba oceniti bolnikove jetrne transaminaze ter opraviti ultrazvok jeter in elastografijo. To vključuje naslednje preiskave:

- Encimski testi (alanin aminottransferaza (ALT - alanine aminotransferase), aspartat aminottransferaza (AST - aspartate aminotransferase), alkalna fosfataza (ALP - alkaline phosphatase) ter celokupni bilirubin). Rezultati testa ALT naj ne bodo starejši od 3 mesecev pred zdravljenjem. Test ALT je treba ponoviti še enkrat pred dajanjem zdravila Hemgenix, da se ugotovi izhodiščna vrednost pri bolniku.
- Ultrazvok jeter in elastografija naj bosta opravljena največ 6 mesecev pred dajanjem zdravila Hemgenix.

V primeru radioloških nenormalnosti jeter in/ali trajnega zvišanja vrednosti jetrnih encimov je priporočljivo razmisliti o posvetovanju s hepatologom, da se oceni primernost uporabe zdravila Hemgenix (glejte informacije o delovanju jeter in spremljanju faktorja IX spodaj).

Z infundiranjem povezane reakcije – med ali kmalu po infundiranju

Možen je pojav z infundiranjem povezanih reakcij, vključno s preobčutljivostnimi reakcijami in anafilaksijo (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba ves čas infundiranja in vsaj 3 ure po koncu infundiranja skrbno spremljati glede pojava z infundiranjem povezanih reakcij.

Priporočeno hitrost infundiranja, navedeno v poglavju 4.2, je treba natančno upoštevati, da zagotovimo, da jo bolnik prenaša.

Sum na z infundiranjem povezano reakcijo zahteva upočasnitev ali prekinitev infundiranja (glejte poglavje 4.2). Na podlagi klinične presoje se lahko za obvladanje z infundiranjem povezane reakcije uvede zdravljenje z npr. kortikosteroidi ali antihistaminiki.

Spremljanje po zdravljenju z zdravilom Hemgenix

Hepatotoksičnost

Intravensko dajanje v jetra usmerjenega vektorja AAV lahko povzroči zvišanje jetrnih transaminaz (transaminitis). Domneva se, da je transaminitis posledica poškodbe transduciranih hepatocitov zaradi nenormalnega imunskega odziva in lahko zmanjša terapevtsko učinkovitost genske terapije.

V kliničnih študijah z etranakogen dezaparvovekom so opazili prehodna, asimptomatska in pretežno blaga zvišanja jetrnih transaminaz, najpogosteje v prvih 3 mesecih po uporabi etranakogen dezaparvoveka. Ta zvišanja transaminaz so po nekaj tednih izzvenela spontano ali s pomočjo zdravljenja s kortikosteroidi (glejte poglavje 4.8).

Za zmanjšanje tveganja morebitne hepatotoksičnosti je treba pred zdravljenjem pri bolniku oceniti vrednosti jetrnih transaminaz ter opraviti ultrazvok jeter in elastografijo (glejte poglavje 4.2). Po uporabi zdravila Hemgenix je treba skrbno spremljati vrednosti transaminaz, npr. enkrat na teden vsaj 3 mesece. V primeru zvišanja ALT nad zgornjo mejo normale ali podvojitve bolnikove izhodiščne ravni je treba razmisliti o postopnem zmanjševanju odmerka kortikosteroida, skupaj s preiskavami aktivnosti humanega faktorja IX (glejte poglavje 4.4 »Spremljanje delovanja jeter in faktorja IX«). Priporočljivo je redno spremljanje vrednosti transaminaz pri vseh bolnikih, pri katerih se je pojavilo zvišanje vrednosti jetrnih encimov, dokler se ne vrnejo na izhodiščne vrednosti.

Varnosti etranakogen dezaparvoveka pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, vključno s cirozo, hudo jetrno fibrozo (npr. podobno ali enako kot METAVIR [meta-analiza histoloških podatkov pri virusnem hepatitisu] stopnje 3 ali z rezultatom jetrne elastografije (FibroScan) ≥ 9 kPa) ali nenadzorovanim hepatitisom B in C niso dokazali (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Testi aktivnosti faktorja IX

Rezultati testov aktivnosti faktorja IX so nižji, če jih merimo s kromogenim substratnim testom (CSA - chromogenic substrate assay) v primerjavi z enostopenjskim testom strjevanja krvi (OSA - one-stage clotting assay).

V kliničnih študijah je aktivnost faktorja IX po odmerku, izmerjena s CSA, dala nižje vrednosti s povprečnim razmerjem aktivnosti faktorja IX CSA proti OSA od 0,408 do 0,547 (glejte poglavje 5.1).

Spremljanje jetrne funkcije in aktivnosti faktorja IX

V prvih 3 mesecih po dajanju zdravila Hemgenix je namen spremljanja delovanja jeter in aktivnosti faktorja IX odkriti zvišanje ALT, ki ga lahko spremlja zmanjšana aktivnost faktorja IX in lahko nakazuje potrebo po uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Po prvih 3 mesecih uporabe je spremljanje delovanja jeter in aktivnosti faktorja IX namenjeno rutinski oceni zdravja jeter oziroma tveganja za krvavitve.

Pred dajanjem zdravila Hemgenix je treba opraviti izhodiščno oceno jetrnih funkcij (vključno s testi delovanja jeter v 3 zadnjih mesecih in nedavno oceno fibroze z uporabo slikovnih metod, kot je ultrazvočna elastografija, ali laboratorijske ocene v 6 zadnjih mesecih). Razmislite o pridobitvi vsaj dveh meritev ALT pred dajanjem ali uporabite povprečje predhodnih meritev ALT (na primer v 4 mesecih), da določite bolnikovo izhodiščno ALT. Priporočljivo je, da se delovanje jeter oceni z multidisciplinarnim pristopom z vključitvijo hepatologa, da se spremljanje kar najbolje prilagodi individualnemu stanju bolnika.

Priporočljivo je (kjer je to mogoče) uporabiti isti laboratorij za testiranje jetrne funkcije ob izhodišču in v času spremljanja, zlasti v času odločanja o zdravljenju s kortikosteroidi, da se zmanjša vpliv variabilnosti med različnimi laboratoriji.

Po dajanju zdravila je treba spremljati bolnikovo raven aktivnosti ALT in faktorja IX v skladu s preglednico 1. Za pomoč pri razlagi rezultatov ALT je treba poleg ALT spremljati tudi AST in kreatin fosfokinazo (CPK - creatine phosphokinase), kar pomaga izključiti alternativne vzroke za zvišanje ALT (vključno s potencialno hepatotoksičnimi zdravili ali učinkovinami, uživanjem alkohola ali naporno vadbo). Glede na zvišanje vrednosti ALT pri bolniku je lahko indicirano zdravljenje s kortikosteroidi (glejte Kortikosteroidni režim). Priporočljivo je tedensko spremljanje in če je klinično indicirano, tudi med zmanjševanjem odmerka kortikosteroidov.

Lečeči zdravnik mora zagotoviti, da je bolnik po dajanju zdravila na voljo za pogosto spremljanje laboratorijskih parametrov jetrne funkcije in faktorja IX.

Preglednica 1: Spremljanje jetrne funkcije in aktivnosti faktorja IX

	Meritve	Časovni okvir	Pogostnost spremljanja^a
Pred aplikacijo	Testi jetrne funkcije	V času 3 mesecev pred infundiranjem	Izhodiščna meritev
	Nedavna ocena fibroze	V času 6 mesecev pred infundiranjem	
Po aplikaciji	ALT ^b in aktivnost faktorja IX	Prvi 3 meseci	Tedensko

		Od 4. do 12. meseca (1. leto)	Vsake 3 mesece
		2. leto	- Vsaki 6 mesecev za bolnike z ravnijo aktivnosti faktorja IX > 5 i.e./dl (glejte poglavje Testi aktivnosti faktorja IX) - Razmislite o pogostejšem spremljanju pri bolnikih z ravnijo aktivnosti faktorja IX ≤ 5 i.e./dl in upoštevajte stabilnost ravni faktorja IX in znake krvavitve.
		Po 2. letu	- Vsaki 12 mesecev za bolnike z ravnijo aktivnosti faktorja IX > 5 i.e./dl (glejte poglavje Testi aktivnosti faktorja IX) - Razmislite o pogostejšem spremljanju pri bolnikih z ravnijo aktivnosti faktorja IX ≤ 5 i.e./dl in upoštevajte stabilnost ravni faktorja IX in znake krvavitve.

^a Priporočljivo je tedensko spremljanje ali če je klinično indicirano, v času zmanjševanja odmerka kortikosteroidov. Glede na individualno situacijo se lahko pogostnost spremljanja prilagodi.

^b Spremljanje ALT mora potekati hkrati s spremljanjem AST in CPK, da bi se izločili drugi vzroki za porast ALT (vključno s potencialno hepatotoksičnimi zdravili ali snovmi, uživanjem alkohola ali naporno vadbo).

Če se bolnik vrne k profilaktični uporabi koncentratov faktorja IX/hemostatikov za nadzor hemostaze, razmislite o spremljanju in zdravljenju v skladu z navodili za ta zdravila. Letni zdravstveni pregled mora vključevati teste jetrne funkcije.

Režim dajanja kortikosteroidov

Imunski odziv na kapsidno beljakovino AAV5 se pojavi po dajanju etranakogen dezaparvoveka. To lahko v nekaterih primerih povzroči zvišanje ravni jetrnih transaminaz (transaminitis) (glejte zgoraj in poglavje 4.8). V primeru zvišanja ravni ALT nad zgornjo mejo normale ali podvojitve bolnikove izhodiščne vrednosti v prvih 3 mesecih po odmerku je treba razmisliti o zdravljenju s kortikosteroidi za zmanjšanje imunskega odziva, npr. začeti z odmerkom 60 mg/dan prednizolona ali prednizona peroralno (glejte preglednico 2).

Nadalje je priporočljivo oceniti možne druge vzroke za zvišanje ravni ALT, vključno z uporabo potencialno hepatotoksičnih zdravil ali snovi, uživanjem alkohola ali naporno telesno vadbo. Razmisliti je treba o ponovnem testiranju ravni ALT v 24 do 48 urah in če je klinično indicirano, o izvedbi dodatnih testov za izključitev drugih vzrokov.

Preglednica 2. Priporočen odmerek prednizolona kot odgovor na zvišanje ravni ALT:

Časovnica	Prednizolon odmerek (mg/dan), peroralno *
Teden 1	60

Teden 2	40
Teden 3	30
Teden 4	30
Vzdrževalni odmerek, dokler se vrednost ALT ne zniža na izhodiščno raven	20
Zmanjševanje odmerka po dosegu izhodiščne ravni	Zmanjšajte odmerek za 5 mg/teden

*Uporabljajo se lahko tudi zdravila, ki so enakovredna prednizolonu. V primeru neuspešne terapije ali kontraindikacij pri zdravljenju s prednizolonom lahko pride v poštev tudi kombinirano imunosupresivno zdravljenje ali uporaba druge imunosupresivne terapije (glejte poglavje 4.5). Nadalje je priporočljivo multidisciplinarno posvetovanje s hepatologom, da se alternativa kortikosteroidom in spremljanje čim bolj prilagodi bolnikovemu individualnemu stanju.

Tveganje za trombembolične dogodke

Bolniki s hemofilijo B imajo v primerjavi s splošno populacijo manjšo možnost za potencialne trombembolične dogodke (npr. pljučni tromboembolizem ali globoko vensko trombozo) zaradi prirojene pomanjkljivosti v kaskadi strjevanja krvi. S ponovno vzpostavitvijo aktivnosti faktorja IX pri bolnikih s hemofilijo B je lahko tveganje za tromboembolizem pri teh bolnikih enako kot pri splošni populaciji.

Pri bolnikih s hemofilijo B s predhodno obstoječimi dejavniki za trombembolične dogodke, kot je zgodovina kardiovaskularnih ali kardiometaboličnih bolezni, arterioskleroza, hipertenzija, sladkorna bolezen, visoka starost, je lahko potencialno tveganje za tromboembolizem večje.

V kliničnih študijah z etranakogen dezaparvovekom niso poročali o z zdravljenjem povezanih trombemboličnih dogodkih (glejte poglavje 5.1). Poleg tega niso opazili suprafizioloških ravni aktivnosti faktorja IX.

Kontracepcijski ukrepi v povezavi s transgenim prenosom DNK preko semena

Moški bolniki morajo biti poučeni o kontracepcijskih ukrepih zanje in za njihove partnerke v rodni dobi (glejte poglavje 4.6).

Darovanje krvi, organov, tkiv in celic

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Hemgenix, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv in celic za transplantacijo. Ti podatki so navedeni v kartici bolnika, ki jo mora bolnik prejeti po zdravljenju.

Imunsko kompromitirani bolniki

V klinične študije z etranakogen dezaparvovekom niso vključili nobenega imunsko oslabelega bolnika niti bolnikov, ki so bili v 30 dneh pred infundiranjem etranakogen dezaparvoveka podvrženi imunosupresivnemu zdravljenju. Varnost in učinkovitost tega zdravila pri teh bolnikih nista bili dokazani. Uporaba pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom temelji na zdravnikovi strokovni presoji, pri čemer se upošteva bolnikovo splošno zdravstveno stanje in možnost uporabe kortikosteroidov po zdravljenju z etranakogen dezaparvovekom.

HIV pozitivni bolniki

Pri bolnikih z okužbo s HIV je na voljo omejena količina kliničnih podatkov v zvezi z zdravljenjem z etranakogen dezaparvovekom (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Varnost in učinkovitost pri bolnikih z okužbo s HIV, ki ni nadzorovana s protivirusnim zdravljenjem, kar je razvidno iz števila celic CD4⁺ ≤ 200/μl, v kliničnih študijah z etranakogen dezaparvovekom nista bili dokazani (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z aktivno ali nenadzorovano kronično okužbo

Kliničnih izkušenj z uporabo etranakogen dezaparoveka pri bolnikih z akutnimi okužbami (kot so akutne okužbe dihal ali akutni hepatitis) ali nenadzorovanimi kroničnimi okužbami (kot je aktivni kronični hepatitis B) ni. Možno je, da lahko takšne akutne ali nenadzorovane okužbe vplivajo na odziv na zdravilo Hemgenix in zmanjšajo njegovo učinkovitost in/ali povzročijo neželene učinke. Pri bolnikih s takimi okužbami je zdravljenje z zdravilom Hemgenix kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Če obstajajo znaki ali simptomi akutnih ali nenadzorovanih aktivnih kroničnih okužb, je treba zdravljenje z zdravilom Hemgenix odložiti, dokler okužba ne izzveni ali je pod nadzorom.

Bolniki z zaviralci faktorja IX, spremljanje razvoja zaviralcev faktorja IX

Kliničnih izkušenj z dajanjem etranakogen dezaparoveka pri bolnikih, ki imajo ali so imeli zaviralce faktorja IX, ni. Ni znano, ali in v kolikšni meri lahko takšni obstoječi zaviralci faktorja IX vplivajo na varnost ali učinkovitost zdravila Hemgenix. Pri bolnikih z anamnezo zaviralcev faktorja IX zdravljenje z zdravilom Hemgenix ni indicirano (glejte poglavje 4.1).

V kliničnih študijah z etranakogen dezaparovekom bolniki ob izhodišču niso imeli zaznavnih zaviralcev faktorja IX, po zdravljenju pa niso opazili nastajanja zaviralcev zaradi etranakogen dezaparoveka (glejte poglavje 5.1).

Bolnike je treba z ustreznim kliničnim opazovanjem in laboratorijskimi testi spremljati glede morebitne tvorbe zaviralcev faktorja IX po uporabi zdravila Hemgenix.

Uporaba koncentratov faktorja IX ali hemostatikov po zdravljenju z etranakogen dezaparovekom

Po dajanju etranakogen dezaparoveka:

- Koncentrati faktorja IX/hemostatiki se lahko uporabljajo v primeru invazivnih posegov, kirurških posegov, poškodb ali krvavitev, skladno s trenutnimi smernicami za zdravljenje hemofilije in glede na bolnikovo trenutno raven aktivnosti faktorja IX.
- Če so bolnikove ravni aktivnosti faktorja IX dosledno pod 5 i.e./dl in je bolnik imel ponavljajoče se epizode spontanih krvavitev, morajo zdravniki razmisliti o uporabi koncentratov faktorja IX, da bi zmanjšali število takšnih epizod, v skladu s trenutnimi smernicami za zdravljenje hemofilije. Ciljne sklepe je treba zdraviti v skladu z ustreznimi smernicami za zdravljenje.

Ponovitev terapije in vpliv na druga zdravljenja s pomočjo vektorja AAV

Ni še znano, ali in pod kakšnimi pogoji je mogoče zdravljenje z zdravilom Hemgenix ponoviti in v kolikšni meri bi lahko razvita endogena navzkrižno reagirajoča protitelesa vplivala na kapside vektorjev AAV, ki jih uporabljajo druge genske terapije, kar bi lahko vplivalo na njihovo učinkovitost (glejte poglavje 4.4 zgoraj).

Tveganje za malignost zaradi integracije vektorja

Analiza mesta integracije je bila izvedena na vzorcih jeter enega bolnika, zdravljenega z zdravilom Hemgenix v kliničnih študijah. Vzorci so bili zbrani eno leto po odmerku. V vseh vzorcih so opazili integracijo vektorja v človeško genomsko DNK.

Klinični pomen posameznih integracijskih dogodkov do danes ni znan, ugotovljeno pa je, da bi lahko posamezna integracija v človeški genom potencialno prispevala k tveganju za razvoj malignosti.

V kliničnih študijah niso ugotovili nobenih malignih obolenj v povezavi z zdravljenjem z etranakogen dezaparovekom (glejte poglavji 5.1 in 5.3). V primeru, da pride do maligne bolezni, se mora lečeči zdravnik obrniti na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da dobi navodila za odvzem vzorcev bolnikov za pregled morebitne integracije vektorja in analizo mesta integracije.

Priporočljivo je, da bolniki z obstoječimi dejavniki tveganja za hepatocelularni karcinom (kot so jetrna fibroza, hepatitis C ali B, zamaščenost jeter nealkoholnega izvora) opravljajo redne ultrazvočne preglede

jeter in se jih redno spremlja glede zvišanja vrednosti alfa-fetoproteina (AFP) (npr. letno) vsaj 5 let po uporabi zdravila Hemgenix (glejte tudi poglavje 4.3).

Dolgoročno spremljanje

Pričakuje se, da bodo bolniki vključeni v nadaljnjo študijo za spremljanje bolnikov s hemofilijo, ki bo trajala 15 let, da bi dokazali dolgoročno varnost in učinkovitost genskega zdravljenja z zdravilom Hemgenix.

Vsebnost natrija in kalija

To zdravilo vsebuje 35,2 mg natrija na vialo, kar je enako 1,8 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na vialo, kar v bistvu pomeni "brez kalija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pred dajanjem etranakogen dezaparoveka je treba pregledati, katera zdravila bolnik že jemlje ter ugotoviti, ali jih je treba zamenjati, da bi preprečili predvidene interakcije, opisane v tem poglavju.

Po dajanju etranakogen dezaparoveka je treba zlasti v prvem letu spremljati sočasno uporabo drugih zdravil in oceniti potrebo po njihovi zamenjavi glede na oceno bolnikovega zdravstvenega stanja jeter in tveganje. Ko bolnik začne jemati novo zdravilo, je priporočljivo skrbno spremljanje ravni aktivnosti ALT in faktorja IX (npr. tedensko ali na vsaka 2 tedna v prvem mesecu), da se oceni možne učinke na obeh ravneh.

In vivo študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Hepatotoksična zdravila ali snovi

Izkušnje z uporabo tega zdravila pri bolnikih, ki prejemajo hepatotoksična zdravila ali uporabljajo hepatotoksične snovi, so omejene. Varnost in učinkovitost etranakogen dezaparoveka v teh okoliščinah nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4).

Pred dajanjem etranakogen dezaparoveka bolnikom, ki prejemajo potencialno hepatotoksična zdravila ali uporabljajo druge hepatotoksične snovi (vključno z alkoholom, potencialno hepatotoksičnimi zdravili rastlinskega izvora in prehranskimi dopolnili) in ko se odločajo o sprejemljivosti takšnih snovi po zdravljenju z etranakogen dezaparovekom, morajo zdravniki upoštevati, da se lahko zaradi uporabe le-teh zmanjša učinkovitost etranakogen dezaparoveka in poveča tveganje za resnejše jetrne reakcije, zlasti v prvem letu po uporabi etranakogen dezaparoveka (glejte poglavje 4.4).

Interakcije z zdravili, ki lahko zmanjšajo ali zvišajo koncentracijo kortikosteroidov v plazmi

Zdravila, ki lahko zmanjšajo ali zvišajo plazemsko koncentracijo kortikosteroidov (npr. zdravila, ki inducirajo ali zavirajo citokrom P450 3A4), lahko zmanjšajo učinkovitost kortikosteroidnega režima ali povečajo njegove neželene učinke (glejte poglavje 4.4).

Cepiva

Pred infundiranjem etranakogen dezaparoveka se prepričajte, da so bolniki cepljeni po shemi. Morda bo treba bolnikovo shemo cepljenja prilagoditi sočasnemu imunomodulatornemu zdravljenju (glejte poglavje 4.4). Živih cepiv se ne sme dajati bolnikom, ki se zdravijo z imunomodulatorji.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Namenske študije na živalih glede vpliva na plodnost oz. na zarodek ali plod, ki bi opredelile, ali bi uporaba pri ženskah v rodni dobi in med nosečnostjo lahko škodovala novorojenčku (teoretično tveganje integracije virusnega vektorja v fetalne celice z vertikalnim prenosom), niso bile izvedene. Na voljo ni nobenih podatkov, na osnovi katerih bi lahko priporočili potrebno trajanje kontracepcije pri ženskah v rodni dobi. Zato se uporaba zdravila Hemgenix za zdravljenje žensk v rodni dobi ne priporoča.

Kontracepcija pri moških, ki so prejeli zdravilo

V kliničnih študijah je bila po dajanju etranakogen dezaparoveka transgena DNK začasno zaznavna v semenu (glejte poglavje 5.2).

12 mesecev po uporabi etranakogen dezaparoveka morajo bolniki in njihove partnerke v rodni dobi preprečiti ali odložiti nosečnost z uporabo pregradne kontracepcije (kot sta npr. kondom in diafragma). Moški, zdravljeni z zdravilom Hemgenix, ne smejo darovati semen, da bi čim bolj zmanjšali možno tveganje prenosa po zarodni liniji po očetu (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Izkušenj z uporabo tega zdravila med nosečnostjo ni. Študije o vplivu zdravila Hemgenix na razmnoževanje pri živalih niso bile izvedene. Ni znano, ali bi uporaba tega zdravila pri nosečnicah škodovala plodu ali vplivala na sposobnost razmnoževanja. Zdravila Hemgenix se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se etranakogen dezaparovek izloča v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Zdravila Hemgenix se v času dojenja ne sme uporabljati.

Plodnost

Opravljenе so bile študije na miših o vplivu na plodnost pri samcih. Škodljivih učinkov na plodnost niso opazili (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Infundiranje etranakogen dezaparoveka ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zaradi možnih neželenih učinkov, kot so začasna omotica, utrujenost in glavobol, ki so se pojavili kmalu po dajanju etranakogen dezaparoveka, je treba bolnikom svetovati, naj bodo previdni pri vožnji in upravljanju s stroji, dokler niso prepričani, da to zdravilo nanje ne vpliva negativno (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali v kliničnih študijah z etranakogen dezaparovekom, so bili glavobol (zelo pogosto; 31,6 % bolnikov), zvišanje ravni ALT (zelo pogosto; 22,8 % bolnikov), zvišanje ravni AST (zelo pogosto; 17,5 % bolnikov) in gripi podobna bolezen (zelo pogosto; 14,0 % bolnikov).

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Preglednica 3 prikazuje pregled neželenih učinkov iz kliničnih študij etranakogen dezaparoveka pri 57 bolnikih.

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih, znotraj skupin pa po padajoči pogostosti (MedDRA sistem): zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki

($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3. Neželeni učinki pridobljeni iz kliničnih študij z etranakogen dezaparvovekom

MedDRA razvrstitev	Neželeni učinki	Pogostnost na bolnika
Bolezni živčevja	Glavobol	Zelo pogosti
	Omotica	Pogosti
Bolezni prebavil	Navzea	Pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije Preiskave	Gripi podobna bolezen	Zelo pogosti
	Utrujenost, splošno slabo počutje	Pogosti
	Zvišana raven alanin aminotransferaze, zvišana raven aspartate aminotransferaze, zvišana raven C-reaktivnega proteina	Zelo pogosti
	Zvišanje ravni kreatin fosfokinaze v krvi, zvišanje ravni krvnega bilirubina	Pogosti
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Z infundiranjem povezane reakcije (preobčutljivost, reakcija na mestu infundiranja, omotica, očesni pruritus, pordevanje, bolečine v zgornjem delu trebuha, urtikarija, nelagodje v prsnem košu, pireksija)	Zelo pogosti*

* Pogostnost je seštevek vseh z infundiranjem povezanih reakcij s podoben medicinsko osnovo. Posamezne reakcije na infundiranje so se pojavile pri 1 do 2 osebah, s pogostnostjo "pogosti" (incidenca od 1,8 do 3,5 %).

Nenormalne vrednosti jetrnih testov

Preglednica 4 opisuje nenormalne vrednosti jetrnih testov po uporabi zdravila Hemgenix. Zvišanja ravni ALT so dodatno opredeljena, saj jih lahko spremlja zmanjšana aktivnost faktorja IX in lahko nakazujejo potrebo po uvedbi zdravljenja s kortikosteroidi (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 4. Nenormalne vrednosti jetrnih testov pri bolnikih, ki so prejeli 2×10^{13} gc/kg telesne mase etranakogen dezaparvoveka v kliničnih študijah

Zvišani laboratorijski parametri ^a	Število bolnikov (%) N = 57
Zvišana raven 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 %)
Zvišana raven 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 %)
Zvišana raven bilirubina > ULN^b	14 (24,6 %)
> ULN – 1,5 x ULN ^c	12 (21,1 %)

Okrajšave: ULN = zgornja meja normalnih vrednosti (upper limit of normal); CTCAE = enotna terminološka merila za poimenovanje neželenih dogodkov (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

^aPrikazane so najvišje stopnje CTCAE po aplikaciji odmerka

^bVsi bolniki z laboratorijskimi nenormalnostmi > ULN niso dosegli stopnje 1 po CTCAE

^cCTCAE stopnje 1

^dCTCAE stopnje 2

^eCTCAE stopnje 3

Opis izbranih neželenih učinkov

Z infundiranjem povezane reakcije

V kliničnih študijah z etranakogen dezaparvovekom so z infundiranjem povezane reakcije blage do zmerne resnosti opazili pri 7/57 (12,3 %) oseb. Infundiranje so začasno prekinili pri 3 bolnikih in ga ob

zdravljenju z antihistaminiki in/ali kortikosteroidi nadaljevali s počasnejšo hitrostjo infundiranja. Pri 1 bolniku so infundiranje ustavili in ga niso nadaljevali (glejte poglavje 5.1).

Imunsko sprožen transaminitis

V kliničnih študijah so kot neželene učinke v povezavi z zdravljenjem zabeležili zvišanja vrednosti ALT pri 13/57 (22,8 %) bolnikov. Zvišane vrednosti ALT so se pojavile od 22. do 787. dne po odmerku. Devet od 13 bolnikov s zvečano ravno ALT je prejelo zdravljenje s kortikosteroidi s postopnim zmanjševanjem odmerka. Povprečno trajanje zdravljenja s kortikosteroidi pri teh bolnikih je bilo 81,4 dni. Štirje od 13 bolnikov z zvečano ravno ALT so imeli tudi zvečano raven AST. Z zdravljenjem povezani neželeni učinki zvečanja ravni ALT niso bili hudi in so izginili v 3 do 127 dneh.

Imunogenost

V kliničnih študijah z etranakogen dezaparvovekom niso opazili nastanka zaviralcev faktorja IX.

Pri vseh bolnikih, zdravljenih z etranakogen dezaparvovekom, so opazili pričakovan trajen humoralni imunski odziv na infundirano kapsido AAV5. Ravni protiteles proti AAV5 so se do 3. tedna po odmerku dvignile nad zgornjo mejo kvantifikacije, kot je bilo ugotovljeno s testom klinične študije in so ostale povišane nad zgornjo mejo kvantifikacije, kot je bilo izmerjeno 24. mesec po odmerku.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#)

4.9 Preveliko odmerjanje

Klinični podatki o prevelikem odmerjanju etranakogen dezaparvoveka niso na voljo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Faktorji strjevanja krvi, oznaka ATCB02BD16

Mehanizem delovanja

Etranakogen dezaparvovek je zdravilo za gensko zdravljenje, ki je zasnovano za uvedbo kopije zaporedja DNK, ki kodira humani faktor IX, v hepatocite, da bi se s tem odpravilo temeljni vzrok za hemofilijo B. Etranakogen dezaparvovek je sestavljen iz kodon-optimizirane kodirajoče sekvence DNK humanega faktorja IX različice Padua s pridobljenimi funkcijami (gain-of-function) (hFIXco-Padua), ki je pod nadzorom jetrno specifičnega promotorja LP1. Sekvenca je inkapsulirana v nereplicirajoči se rekombinantni adenoasociacijski virusni vektor serotipa 5 (AAV5) (glejte poglavje 2.1).

Po enkratnem intravenskem infundiranju etranakogen dezaparvovek prednostno cilja na jetrne celice, kjer vektorska DNK ostaja skoraj izključno v episomalni obliki (glejte poglavje 5.3 spodaj). Po transdukciji etranakogen dezaparvovek usmerja dolgoročno jetrno specifično izražanje proteina faktorja IX-Padua. Posledično etranakogen dezaparvovek delno ali popolnoma ublaži pomanjkanje prokoagulantne aktivnosti faktorja IX v obtoku pri bolnikih s hemofilijo B.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost etranakogen dezaparvoveka sta bili ovrednoteni v 2 prospektivnih, odprtih študijah z enim odmerkom in eno skupino, študiji faze IIb, izvedeni v ZDA, in multinacionalni študiji faze III, izvedeni v ZDA, Združenem kraljestvu in EU. V obe študiji so bili vključeni odrasli moški bolniki (razpon telesne mase: 58 do 169 kg) z zmerno hudo ali hudo hemofilijo B (≤ 2 % aktivnosti faktorja IX; N = 3 v

fazi IIb in N = 54 v fazi III), ki so prejeli enkratni intravenski odmerek etranakogen dezaparvoveka 2×10^{13} gc/kg telesne mase in vstopili v obdobje spremljanja 5 let.

V ključni študiji faze III je skupno N = 54 moških bolnikov, starih od 19 do 75 let ob vključitvi ($n = 47 \geq 18$ in < 65 let; $n = 7 \geq 65$ let) z zmerno hudo ali hudo hemofilijo B opravilo opazovalno pripravljalno fazo s standardno rutinsko nego s profilakso s faktorjem IX, ki je trajala ≥ 6 mesecev, po kateri so bolniki prejeli en intravenski odmerek etranakogen dezaparvoveka. Kontrolni obiski po zdravljenju so se izvajali redno, 53/54 bolnikov so spremljali vsaj 18 mesecev. En bolnik, ob presejanju star 75 let, je umrl zaradi kardiogenega šoka 15 mesecev po odmerku, potrjeno pa je, da dogodek ni povezan z zdravljenjem. Preostalih 53/54 bolnikov nadaljuje s spremljanjem skupno 5 let po odmerku. Od teh je 1 bolnik prejel delni odmerek (10 %) etranakogen dezaparvoveka zaradi z infundiranjem povezane reakcije med infundiranjem. Vsi bolniki so bili pred odmerkom etranakogen dezaparvoveka na profilaktičnem nadomestnem zdravljenju s faktorjem IX. Obstoječa nevtralizirajoča protitelesa proti AAV5 so bila na začetku prisotna pri 21/54 (38,9 %) bolnikov.

Primarni cilj učinkovitosti za študijo faze III je bil oceniti zmanjšanje letne stopnje krvavitev (ABR-Annualised Bleeding Rate) med 7. in 18. mesecem po odmerku, tj. po vzpostavitvi stabilnega izražanja faktorja IX do 6. meseca po odmerku, v primerjavi s pripravljalnimi obdobjem opazovanja. V ta namen so bile upoštevane vse epizode krvavitev, ne glede na oceno preiskovalca. Rezultati učinkovitosti so pokazali boljši učinek etranakogen dezaparvoveka v primerjavi z neprekinjeno rutinsko profilakso s faktorjem IX (glejte preglednico 5).

Preglednica 5. Epizode krvavitev in letne stopnje krvavitev

Število	Pripravljalno obdobje ≥ 6 mesecev FAS (N = 54)	7 - 18 mesecev po omerku FAS (N = 54)	Spremljanje po ≥ 6- mesečnem pripravljalnem obdobju (N = 53)***	7 - 18 mesecev po odmerku (N = 53)***
Število bolnikov s krvavitvami	40 (74,1 %)	20 (37,0 %)	40 (75,5 %)	19 (35,8 %)
Število bolnikov brez krvavitev	14 (25,9 %)	34 (63,0 %)	13 (24,5 %)	34 (64,2 %)
Število kakršnih koli krvavitev	136	54	136	49
Število oseb s krvavitvami na leto	33,12	49,78		
Prilagojena* ABR** (95 % IZ) za kakršne koli krvavitve	4,19 (3,22; 5,45)	1,51 (0,81; 2,82)	3,89 (2,93; 5,16)	1,07 (0,63; 1,82)
Zmanjšanje ABR (od pripravljalne faze do obdobja po zdravljenju) 2-stranski 95 % Wald IZ 1-stranska p-vrednost ****	-	64 % (36 %, 80 %) 0,0002		72 % (57 %, 83 %) $p < 0,0001$
Število bolnikov s hudimi krvavitvami	10 (18,5 %)	7 (13 %)	-	-
Število bolnikov z zelo hudimi krvavitvami	3 (5,6 %)	2 (3,7 %)	-	-
Prilagojena ABR za spontane krvavitve	1,52	0,44	-	-

1-stranska p-vrednost		P = 0,0034		
Prilagojena ABR za krvavitve v sklepe	2,35	0,51	-	-
1-stranska p-vrednost		p < 0,0001		
Prilagojena ABR za krvavitve pri poškodbah	2,09	0,62	-	-
1-stranska p-vrednost		p < 0,0001		

Okrajšave: ABR = letna stopnja krvavitve; FAS = celotni nabor za analizo (full analysis set) z vsemi 54 bolniki, ki so prejeli odmerek; IZ = interval zaupanja;

*Prilagojena ABR: Prilagojena stopnja ABR in primerjava ABR med pripravljalnimi obdobjem in obdobjem po zdravljenju je bila ocenjena iz statističnega modeliranja (tj. iz ponavljajočih se meritev generaliziranih ocenjevalnih enačb negativni binomski regresijski model, ki upošteva zasnovno študijo z uparjenimi podatki, s parametrom kompenzacije, ki upošteva različna obdobja zbiranja podatkov. Obdobje zdravljenja je bilo vključeno kot kategorična sopspremenljivka.)

**ABR se je merila od 7. do 18. meseca po infundiranju etranakogen dezapararoveka z zagotovitvijo, da je to obdobje predstavljalo stabilno izražanje faktorja IX iz transgena.

***Podatki o populaciji vključujejo vse bolnike, ki so prejeli odmerek, razen enega bolnika s predhodnim titrom nevtralizirajočih protiteles proti AAV5 1:3212 (testirano z uporabo testa klinične študije, kar ustreza titru 1:4417 na podlagi testa nevtralizirajočih protiteles proti AAV5 z razširjenim območjem merjenja), ki se ni odzval na zdravljenje, tj. ni pokazal izražanja faktorja IX in učinka po dajanju odmerka.

****1-stranska p-vrednost ≤ 0.025 za razmerje ABR po terapiji/v pripravljalni fazi < 1 se smatra za statistično značilno.

Po enkratnem odmerku etranakogen dezapararoveka so opazili klinično pomembno zvišanje aktivnosti faktorja IX, izmerjeno z enostopenjskim testom (na osnovi aPTT) (glejte preglednico 6). Aktivnost faktorja IX so izmerili tudi s kromogenim testom in rezultati so bili nižji v primerjavi z rezultati enostopenjskega testa (na osnovi aPTT), s povprečnim razmerjem med rezultati kromogene in enostopenjske meritve aktivnosti faktorja IX od 0,408 do 0,547 od 6. meseca do 24. meseca po odmerku.

Preglednica 6. Nekontaminirana² aktivnost faktorja IX po 6, 12, 18 in 24 mesecih (FAS; enostopenjski test (na osnovi aPTT))

	Izhodiščna vrednost ¹ (N = 54) ²	6 mesecev po odmerku (N = 51) ²	12 mesecev po odmerku (N = 50) ^{2#}	18 mesecev po odmerku (N = 50) ²	24 mesecev po odmerku ⁵ (N = 50) ²
Povprečje % (SD)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,40)	36,66 (18,96)
Mediana % (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)
Sprememba od izhodiščne vrednosti povprečje (SE) po metodi najmanjših kvadratov (LS) ³	n.a.	36,18 (2,432)	38,81 (2,442)	34,31 (2,444)	34,13 (2,325)
95 % IZ		31,41; 40,95	34,01; 43,60	29,52; 39,11	29,57; 38,69
1-stranska p-vrednost ⁴		p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001

Okrajšave: aPTT = aktiviran parcialni tromboplastinski čas; IZ = interval zaupanja; FAS = celotni nabor za analizo z vsemi 54 bolniki, ki so prejeli odmerek; LS = metoda najmanjših kvadratov (least squares); max = maksimum; min = minimum; n.a. = ni smiselno ustrezno (not applicable); SD = standardni odklon (standard deviation); SE = standardna napaka (standard error).

¹Izhodiščna vrednost: Izhodiščna vrednost aktivnosti faktorja IX je bila pripisana na podlagi resnosti bolnikove hemofilije B, dokumentirane na obrazcu za poročanje. Če je imel bolnik dokumentirano hudo pomanjkanje faktorja IX (plazemska raven faktorja IX < 1 %), je bila njegova izhodiščna vrednost aktivnosti faktorja IX pripisana kot 1 %. Če je imel bolnik dokumentirano zmerno hudo pomanjkanje faktorja IX (raven faktorja IX v plazmi ≥ 1 % in ≤ 2 %), je bila njegova izhodiščna vrednost aktivnosti faktorja IX pripisana kot 2 %.

²Nekontaminiran: vzorci krvi, zbrani v obdobju 5 razpolovnih dob eksogenega faktorja IX, so bili izključeni. Pri ugotavljanju kontaminacije sta bila upoštevana tako datum kot čas uporabe eksogenega faktorja IX in odvzema krvi. Bolnikom z ničelnimi nekontaminiranimi vrednostmi po zdravljenju, dokazanimi v centralnem laboratoriju, je bila dodeljena sprememba od izhodiščne vrednosti za to analizo nič, njihove post-izhodiščne vrednosti pa so bile enake izhodiščni vrednosti. Izhodiščne vrednosti faktorja IX so bile pripisane na podlagi zgodovine resnosti bolnikove hemofilije B, dokumentirane na obrazcu za poročanje. FAS je vključeval 1 bolnika, ki je prejel le 10 % načrtovanega odmerka, 1 bolnika, ki je umrl v 15. mesecu po odmerku zaradi nepovezane sočasne bolezni, 1 bolnika s titrom 1:3212 obstoječih nevtralizirajočih protiteles proti AAV5 (testirano z uporabo testa klinične študije, enakovredno titru 1:4417 na podlagi testa nevtralizirajočih protiteles proti AAV5 z razširjenim območjem merjenja), ki se ni odzval na zdravljenje, in 1 bolnika s kontaminacijo z eksogenim faktorjem IX. V skladu s tem so podatki o populaciji vključevali 54 do 50 bolnikov z nekontaminiranimi vzorci.

³Povprečje najmanjših kvadratov (SE): povprečje iz ponovljenih meritev linearnega mešanega modela z obiskom kot kategorično sospremenljivko.

⁴1-stranska p-vrednost $\leq 0,025$ za vrednosti po zdravljenju, višje od izhodiščnih, velja za statistično značilno

⁵Za 24. mesec so podatki temeljili na *ad-hoc* analizi in p-vrednost ni bila prilagojena za večkratnost.

Začetek ekspresije proteina faktorja IX po odmerku je bilo mogoče zaznati pri prvi nekontaminirani meritvi v 3. tednu. Na splošno, čeprav bolj spremenljiv, je kinetični profil proteina faktorja IX v obdobju po zdravljenju sledil trendu, podobnemu aktivnosti faktorja IX.

Analiza trajnosti odziva, kar zadeva aktivnost faktorja IX, je pokazala stabilne ravni faktorja IX od 6 mesecev do 24 mesecev po odmerku. Analiza trajnosti odziva je pokazala podoben trend aktivnosti faktorja IX po odmerku za etranakogen dezaparvovek kot pri predhodniku, genski terapiji rAAV5-hFIX, ki kodira divji tip humanega faktorja IX v eni prejšnjih kliničnih študij, ki je pokazala stabilno aktivnost faktorja IX od 6 mesecev do 5 let po odmerku (glejte poglavje 5.3).

Medtem ko so pri bolnikih z obstoječimi nevtralizirajočimi protitelesi proti AAV5 opazili na splošno številčno nižjo povprečno vrednost aktivnosti faktorja IX, pri njih niso ugotovili nobene klinično pomembne korelacije med titrom protiteles proti AAV5 in njihovo vrednostjo aktivnosti faktorja IX 18 mesecev po odmerku (glejte preglednico 7). Pri 1 bolniku s titrom obstoječih protiteles proti AAV5 ob presejanju 1:3212 (testirano z uporabo testa klinične študije, enakovredno titru 1:4417 na podlagi testa nevtralizirajočih protiteles proti AAV5 z razširjenim območjem merjenja) niso opazili nobenega odziva na zdravljenje z etranakogen dezaparvovekom, faktor IX se ni izražal in ni bil aktiven.

Preglednica 7. Ravni aktivnosti endogenega faktorja IX po zdravljenju pri bolnikih z in brez predhodno obstoječih nevtralizirajočih protiteles proti-AAV5 (FAS; enostopenjski test (na osnovi aPTT))

				Sprememba od izhodiščne vrednosti		
	Število bolnikov	Povprečna vrednost aktivnosti faktorja IX (%) (SD)	Mediana vrednost aktivnosti faktorja IX (%) (min, max)	Povprečje najmanjših kvadratov (SE) [†]	95 % IZ	1-stranska p-vrednost
S predhodno obstoječimi nevtralizirajočimi protitelesi proti-AAV5						
Izhodiščna vrednost	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0; 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
Mesec 6	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2; 90,4)	30,79 (3,827)	23,26; 38,32	< 0,0001
Mesec 12	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5; 73,6)	31,59 (3,847)	24,02; 39,16	< 0,0001
Mesec 18	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3; 57,9)	26,83 (3,854)	19,24; 34,41	< 0,0001
Mesec 24	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1; 88,3)	28,35 (3,928)	20,62; 36,08	< 0,001
Brez predhodno obstoječih nevtralizirajočih protiteles proti - AAV5						

				Sprememba od izhodiščne vrednosti		
	Število bolnikov	Povprečna vrednost aktivnosti faktorja IX (%) (SD)	Mediana vrednost aktivnosti faktorja IX (%) (min, max)	Povprečje najmanjših kvadratov (SE) [†]	95 % IZ	1-stranska p-vrednost
Izhodiščna vrednost	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0; 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
Mesec 6	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4; 97,1)	39.46 (3.172)	33,23; 45,69	< 0,0001
Mesec 12	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9; 113,0)	43.07 (3.176)	36,83; 49,31	< 0,0001
Mesec 18	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5; 122,9)	38.72 (3.172)	32,49; 44,95	< 0,0001
Mesec 24	33	38,55 (19,19)	35,40 (4,7; 99,2)	37,40 (2,933)	31,64; 43,16	< 0,0001

Okrajšave: FAS = celotni nabor za analizo z vsemi 54 bolniki, ki so prejeli odmerek; aPTT = aktiviran parcialni tromboplastinski čas; IZ = interval zaupanja; LS = metoda najmanjših kvadratov; max = maksimum; min = minimum; n.a. = ni smiselno ustrezno; SD = standardni odklon; SE = standardna napaka.

[†]Povprečje (SE) po metodi najmanjših kvadratov: povprečje iz ponovljenih meritev linearnega mešanega modela z obiskom kot kategorično sopspremenljivko.

Študija je tudi dokazala boljši učinek etranakogen dezaparvoveka 18 mesecev po odmerku v primerjavi z rutinsko profilakso z eksogenim faktorjem IX v pripravljalnem obdobju (glejte preglednico 8). ABR za epizode krvavitve, zdravljen s faktorjem IX, v obdobju od 7. do 18. meseca po odmerku se je zmanjšala za 77 % (glejte preglednico 5).

Preglednica 8. Letne stopnje krvavitve za krvavitve, zdravljen s faktorjem IX

	≥ 6 - mesečna pripravljalna faza FAS (N = 54)	7 - 18 mesecev po odmerku FAS (N = 54)
Število bolnikov, pri katerih so krvavitve zdravili s faktorjem IX	37/54 (68,5 %)	15/54 (27,8 %)
Število krvavitve, zdravljenih s faktorjem IX	118	30
Prilagojen ABR (95 % IZ) za krvavitve, zdravljen s faktorjem IX	3,65 (2,82; 4,74)	0,84 (0,41; 1,73)
Razmerje ABR za krvavitve, zdravljen s faktorjem IX (po pripravljalnem obdobju) 2 - stranski 95 % Wald IZ 1 - stranska p - vrednost	-	0,23 (0,12; 0,46) p < 0,0001
Prilagojeni ABR (95 % IZ) za spontane krvavitve, zdravljen s faktorjem IX	1,34 (0,87; 2,06)	0,45 (0,15; 1,39)
Razmerje ABR za spontane krvavitve, zdravljen s faktorjem IX (po pripravljalnem obdobju) 2 - stranski 95 % Wald IZ 1 - stranska p - vrednost	-	0,34 (0,11; 1,00) p = 0,0254
Prilagojeni ABR (95 % IZ) za krvavitve sklepov, zdravljen s faktorjem IX	2,13 (1,58; 2,88)	0,44 (0,19; 1,00)
Razmerje ABR za krvavitve sklepov, zdravljen s faktorjem IX (po pripravljalnem obdobju) 2 - stranski 95 % Wald IZ 1 - stranska p - vrednost	-	0,20 (0,09; 0,45) p < 0,0001

Okrajšave: ABR = letna stopnja krvavitve; FAS = celotni nabor za analizo z vsemi 54 bolniki, ki so prejeli odmerek; IZ = interval zaupanja

Povprečna poraba zdravil za nadomestno zdravljenje s faktorjem IX se je pomembno zmanjšala za 248.825,0 i.e./leto/bolnika (98,42 %; 1 - stranska p – vrednost < 0,0001) med 7. in 18. mesecem in za 248.392,6 i.e./leto/bolnika (96,52 %; 1 - stranska p – vrednost < 0,0001) med 7. in 24. mesecem po zdravljenju z etranakogen dezaparvovekom v primerjavi s standardno rutinsko profilakso s faktorjem IX v pripravljalnem obdobju. Od 21. dne do 7. do 24. meseca je 52 od 54 (96,3 %) zdravljenih bolnikov prenehalo s stalno rutinsko profilakso s faktorjem IX.

Na splošno so v študiji faze III 24 mesecev po odmerku opazili podobne rezultate. Opomniti je treba, da nobeden od bolnikov ni pokazal znakov nevtralizirajočih zaviralcev faktorja IX, nastalih zaradi etranakogen dezaparvoveka, v 2 letih po odmerku. Podobno noben od 3 bolnikov, vključenih v študijo faze IIb, ni pokazal znakov nevtralizirajočih zaviralcev v obdobju 3 let po odmerku. 3 bolniki so pokazali klinično pomembno zvišanje aktivnosti faktorja IX in so prekinili svojo rutinsko nadomestno profilakso s faktorjem IX v obdobju 3 let po odmerku.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odložila obveznost predložitve rezultatov študij z zdravilom Hemgenix za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju hemofilije B (za informacije o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojno dovoljenje za promet z zdravilom

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo nadaljnji dokazi o tem zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev, biotransformacija in izločanje

Pričakuje se, da bo beljakovina faktorja IX, proizvedena v jetrih po zdravljenju z etranakogen dezaparvovekom, podvržena podobni porazdelitvi in katabolnim potem kot endogena nativna beljakovina faktorja IX pri ljudeh brez pomanjkanja faktorja IX (glejte poglavje 5.1).

Klinična farmakokinetika izločanja v okolico („shedding“)

Farmakokinetiko izločanja po uporabi etranakogen dezaparvoveka so opisali z uporabo občutljivega testa verižne reakcije s polimerazo (PCR - polymerase chain reaction) za odkrivanje sekvenc vektorske DNK v vzorcih krvi oziroma semena. Ta test je občutljiv na transgeno DNK, vključno s fragmenti razgrajene DNK. Ne kaže, ali je DNK prisotna v kapsidi vektorja, v celicah ali v tekoči fazi matriksa (npr. krvna plazma, semenska tekočina) oziroma ali je prisoten intakten vektor

V študiji faze III so zaznavno vektorsko DNK z najvišjo koncentracijo vektorske DNK po odmerku opazili v krvi ($n = 53/54$) in semenu ($n = 42/54$) pri medianem času (T_{max}) 4 ure oz. 42 ur. Povprečne najvišje koncentracije so bile $2,2 \times 10^{10}$ kopij/ml in $3,8 \times 10^5$ kopij/ml v krvi oziroma semenu. Po dosegu maksimuma v matriksu koncentracija transgene DNK postopoma upada. Negativni status izločanja pri bolnikih je bil opredeljen kot 3 zaporedni vzorci s koncentracijo vektorske DNK pod mejo zaznavnosti (<LOD - limit of detection). Z uporabo te definicije je skupno 56 % (30/54) bolnikov doseglo odsotnost vektorske DNK v krvi in 69 % (37/54) v semenu do 24. meseca. Mediani čas do odsotnosti izločanja je bil 52,3 tedna v krvi in 45,8 tednov v semenu 24 mesecev po odmerku. Več oseb ni vrnilo zahtevanega števila vzorcev krvi in semena za oceno statusa izločanja v skladu z definicijo. Glede na rezultate izločanja, pridobljene iz zadnjih 2 razpoložljivih zaporednih vzorcev, je bilo ugotovljeno, da je pri skupno 40/54 (74 %) in 47/54 (87 %) bolnikih po 24 mesecih po odmerku dosežena odsotnost vektorske DNK v krvi oziroma semenu.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

V študiji faze III je bila pri večini ($n = 45$) bolnikov ledvična funkcija normalna (očistek kreatinina (CLcr - Creatinine Clearance) = ≥ 90 ml/min, definiran s Cockcroft-Gaultovo enačbo), 7 bolnikov je imelo blago okvaro ledvic (CLcr = 60 do 89 ml/min) in 1 bolnik je imel zmerno okvaro ledvic (CLcr = 30 do 59 ml/min).

Med temi bolniki niso opazili klinično pomembnih razlik v aktivnosti faktorja IX.

Etranakogen dezaparvovek niso preizkušali na bolnikih s hudo ledvično okvaro (CLcr = 15 to 29 ml/min) ali končno odpovedjo ledvic (CLcr < 15 ml/min).

Bolniki z okvaro jeter

V študiji faze III se pri bolnikih z različno izhodiščno stopnjo steatoze jeter niso pokazale klinično pomembne različne ravni aktivnosti faktorja IX.

Bolnikov s hudo okvaro jeter in napredovalo fibrozo niso proučevali (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksičnost

Začetne predklinične študije so proučevale gensko terapijo, ki uporablja rekombinantni adeno-povezan virus serotipa 5 (rAAV5), ki izraža divji tip humanega koagulacijskega faktorja IX (rAAV5-hFIX). Etranakogen dezaparvovek (rAAV5-hFIX-Padua) je bil pozneje razvit iz rAAV5-hFIX z uvedbo 2 nukleotidnih sprememb v transgenu za humani faktor IX, pri čemer je nastala naravno prisotna različica faktorja IX Padua, ki kaže znatno zvišano aktivnost (glejte poglavje 5.1).

Raven brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL - no observed adverse effect level) so zaznali pri 9×10^{13} gc/kg telesne mase pri primatih (razen človeka), kar je približno 5 - krat več od humanega odmerka etranakogen dezaparvoveka 2×10^{13} gc/kg telesne mase.

Biodistribucijo etranakogen dezaparvoveka in njegovega predhodnika, genske terapije humanega divjega tipa faktorja IX, so ocenili pri miših in primatih (razen človeka) po intravenskem dajanju. Od odmerka odvisna prednostna porazdelitev v jetrih je bila potrjena za oba vektorja in njuno transgensko izražanje.

Genotoksičnost

Genotoksična in reproduktivna tveganja so bila ocenjena z rAAV5-hFIX. Analiza mest integracije v gostiteljsko DNK je bila opravljena na jetrnem tkivu miši in primatov (razen človeka), ki so prejeli en odmerek $2,3 \times 10^{14}$ gc/kg telesne mase rAAV5-hFIX, kar odgovarja približno 10 - krat večjemu odmerku, kot je klinični odmerek za človeka. Pridobljene sekvence vektorske DNK rAAV5-hFIX so predstavljale skoraj izključno episomalne oblike, ki niso bile integrirane v DNK gostitelja. Preostala nizka raven integrirane DNK rAAV5-hFIX je bila porazdeljena po celotnem genomu gostitelja, brez prednostne integracije v genih, povezanih s posredovanjem maligne transformacije pri človeku. (glejte poglavje 4.4 Tveganje za malignost kot posledica integracije vektorja).

Kancerogenost

Za etranakogen dezaparvovek niso opravili nobenih namenskih študij kancerogenosti.

Čeprav ni popolnoma ustreznih živalskih modelov za obravnavo tumorogenega in rakotvornega potenciala etranakogen dezaparvoveka pri ljudeh, toksikološki podatki ne kažejo posebnega tveganja za tumorogenost.

Vpliva na razmnoževanje in razvoj

Za etranakogen dezaparvovek niso izvedli nobenih namenskih študij vpliva na razmnoževanje in razvoj, vključno z ocenami zarodkov in plodov ter plodnosti, saj moški predstavljajo večino populacije bolnikov,

ki se zdravijo z zdravilom Hemgenix. Tveganje prenosa po zarodni liniji po dajanju $2,3 \times 10^{14}$ gc/kg telesne mase rAAV5-hFIX, tj. odmerka, ki je približno 10 - krat večji od priporočenega za ljudi, so ocenili pri miših. Dajanje rAAV5-hFIX je povzročilo zaznavno vektorsko DNK v reproduktivnih organih in spermi samcev. Vendar pa po parjenju teh miši z netretiranimi samicami 6 dni po odmerku niso odkrili vektorske DNK rAAV5-hFIX v reproduktivnih tkivih samic ali v potomcih, kar kaže da prenosa po očetovi zarodni liniji ni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
polisorbat 20
kalijev klorid
kalijev fosfat
natrijev klorid
natrijev fosfat
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

Po razredčitvi

Ko je zdravilo Hemgenix razredčeno z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje (glejte poglavje 6.6), ga lahko shranjujete pri temperatura od 15 °C do 25 °C v infuzijski vreči, zaščiteni pred svetlobo. Vendar pa je treba dajanje odmerka etranakogen dezaparvoveka bolniku končati v 24 urah po pripravi odmerka.

Stabilnost po redčenju je bila ugotovljena za infuzijske vreče iz kopolimera polietilena in polipropilena (PE/PP), brez polivinilklorida (PVC), z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjevanje v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred uporabo razredčite.

Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 ml raztopine v stekleni viali tipa I z zamaškom (klorobutilna guma) in aluminijastim tesnilom z odstranljivo zaporko.

Zdravilo Hemgenix je na voljo v viali z 10 ml raztopine.

Skupno število vial v vsakem končnem pakiranju ustreza zahtevanemu odmerku za posameznega bolnika glede na njegovo telesno maso in je navedeno na pakiranju.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Previdnostni ukrepi, ki jih je treba upoštevati pri rokovanju z zdravilom in dajanju zdravila

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme (GSO).

Pri rokovanju z etranakogen dezaparvovekom ali dajanju zdravila je treba nositi osebno zaščitno opremo vključno z rokavicami, zaščitnimi očali, zaščitno obleko in masko.

Priprava etranakogena dezaparvoveka pred dajanjem

1. Med pripravo in dajanjem etranakogen dezaparvoveka uporabljajte aseptične tehnike.
2. Vialo/e etranakogen dezaparvoveka uporabite le enkrat (viala/e za enkratno uporabo).
3. Preverite zahtevani odmerek etranakogena dezaparvoveka glede na bolnikovo telesno maso. Skupno število vial v vsakem končnem pakiranju ustreza zahtevanemu odmerku za posameznega bolnika glede na njegovo telesno maso.
4. Etranakogen dezaparvovek pred dajanjem razredčite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.
 - Odvzemite količino izračunanega odmerka zdravila Hemgenix (v ml) iz 500 ml infuzijske vreče z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Količina, ki jo je treba odvzeti, se razlikuje glede na bolnikovo telesno maso.
 - o Za bolnike s telesno maso < 120 kg, odvzemite količino 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, ki ustreza celotnemu odmerku zdravila Hemgenix (v ml) iz ene 500 ml infuzijske vreče.
 - o Za bolnike s telesno maso > 120 kg odvzemite količino 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, ki ustreza celotnemu odmerku zdravila Hemgenix (v ml) iz dveh 500 ml infuzijskih vreč, tako da iz vsake infuzijske vreče odvezmete polovico količine odmerka.
 - V infuzijsko/i vrečo/i nato dodajte zahtevani odmerek etranakogen dezaparvoveka, da bo skupna količina v vsaki infuzijski vreči zopet 500 ml.
5. Dodajte odmerek zdravila Hemgenix neposredno v 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Med redčenjem odmerka zdravila Hemgenix ne dajajte v zrak, ki je v infuzijski vreči.
6. Vsaj trikrat nežno obrnite infuzijsko(-i) vrečo(-i), da se raztopina premeša in zagotovi enakomerna porazdelitev razredčenega zdravila.
7. Da bi se izognili penjenju:
 - Vial(-e) z etranakogen dezaparvovekom in pripravljene(-ih) infuzijske(-ih) vreč(-e) ne stresajte.
 - Med pripravo etranakogen dezaparvoveka ne uporabljajte filtrirnih igel.
8. Za zmanjšanje tveganja razlitja in/ali tvorbe aerosola je treba infuzijsko(-i) vrečo(-i) priključiti na infuzijsko cevko, predhodno napolnjeno s sterilno 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.
9. Infuzijsko cevko, predhodno napolnjeno s sterilno 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, priklopite na glavno intravensko infuzijsko linijo, ki je bila predhodno tudi napolnjena s sterilno 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.
10. Uporabljajte samo 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, saj stabilnost etranakogen dezaparvoveka ni bila ugotavljana pri drugih raztopinah in topilih.
11. Ne infundirajte raztopine etranakogen dezaparvoveka v isti intravenski liniji skupaj z drugimi zdravili.
12. Ne uporabljajte cetralne linije ali porta.

Dajanje zdravila

13. Raztopino etranakogen dezaparvoveka je treba pred uporabo vizualno pregledati. Raztopina etranakogen dezaparvoveka mora biti bistra in brezbarvna. Če so v infuzijski vreči vidni delci ali če je raztopina motna ali spremenjene barve, te raztopine etranakogen dezaparvoveka ne uporabite.

14. Pripravljeno raztopino čim prej uporabite. Časa shranjevanja pripravljene zdravila, določenega v poglavju 6.3, se ne sme preseči.
15. Uporabite vgrajeni (in-line) 0.2 µm filter iz polietersulfona (PES).
16. Raztopino etranakogen dezaparvoveka je treba dati v periferno veno z ločeno intravensko infuzijsko linijo skozi periferni venski kateter.
17. Med infundiranjem raztopine etranakogen dezaparvoveka je treba upoštevati hitrosti infundiranja, navedene v poglavju 4.2. Infundiranje je treba zaključiti v ≤ 24 urah po pripravi odmerka (glejte poglavje 4.2).
18. Po infundiranju celotne vsebine infuzijske (-ih) vreč(-e) je treba infuzijsko linijo splakniti z enako hitrostjo infundiranja z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, da se zagotovi dajanje celotnega odmerka etranakogen dezaparvoveka.

Ukrepi v primeru nenamerne izpostavljenosti

V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalne predpise za ravnanje s farmacevtskimi odpadki.

- V primeru nenamernega stika z očmi, je treba oči nemudoma vsaj 15 minut izpirati z vodo. Ne uporabljajte raztopine alkohola.
- V primeru nenamernega vboda z iglo je treba spodbuditi krvavitev rane in temeljito umiti mesto injiciranja z milom in vodo.
- V primeru nenamernega stika s kožo je treba prizadeto območje vsaj 15 minut temeljito umivati z milom. Ne uporabljajte alkoholne raztopine.
- V primeru nenamerne inhalacije naj gre oseba na svež zrak.
- V primeru nenamernega stika z ustno sluznico je treba usta obilno izprati z vodo.
- V vsakem primeru naknadno poiščite zdravniško pomoč.

Delovne površine in materiale, ki so bili potencialno v stiku z etranakogen dezaparvovekom, je treba po uporabi dekontaminirati z ustreznim razkužilom z virucidnim delovanjem (npr. razkužilo, ki sprošča klor, kot je hipoklorit, ki vsebuje 0,1 % razpoložljivega klora (1000 ppm)).

Varnostni ukrepi, ki jih je treba upoštevati pri odstranjevanju zdravila

Neuporabljeno zdravilo in materiale za enkratno uporabo, ki so morda prišli v stik z zdravilom Hemgenix (trdni in tekoči odpadki), je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.

Negovalnemu osebju je treba svetovati glede pravilnega ravnanja z odpadnimi snovmi in materiali, ki nastanejo med uporabo zdravila Hemgenix.

Delovne površine in materiale, ki so bili potencialno v stiku z etranakogen dezaparvovekom, je treba po uporabi dekontaminirati z ustreznim razkužilom z virucidnim delovanjem (npr. razkužilom, ki sprošča klor, kot je hipoklorit, ki vsebuje 0,1 % razpoložljivega klora (1000 ppm)) in nato, če je mogoče, avtoklavirati.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1715/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20.2.2023

Datum prvega podaljšanja: 7.12.2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Hemgenix na trg se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vseh državah članicah, kjer se zdravilo Hemgenix trži, vsi zdravstveni delavci in bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo

predpisovali, uporabljali ali nadzirali dajanje zdravila Hemgenix, imeli dostop oziroma prejeli naslednji paket izobraževalnih gradiv. Ti paketi bodo prevedeni v lokalni jezik, da se zagotovi razumevanje predlaganih ukrepov za zmanjševanje tveganj:

- Izobraževalno gradivo za zdravnike;
- Paket izobraževalnih gradiv za bolnike;

Izobraževalno gradivo za zdravnike sestavljajo:

- Vodnik za zdravstvene delavce.
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila;
- Vodnik za bolnika/skrbnika;
- Kartica za bolnika.

Paket izobraževalnih gradiv za bolnika sestavljajo:

- Vodnik za bolnika/skrbnika
- Kartica za bolnika
- Navodilo za uporabo

Ključna sporočila Vodnika za zdravstvene delavce:

- Bolnika je treba seznaniti s pomembnim ugotovljenim tveganjem za hepatotoksičnost in pomembnimi možnimi tveganji horizontalnega prenosa in prenosa po zarodni liniji, razvoja zaviralcev faktorja IX, malignosti v povezavi z integracijo vektorskega genoma in trombembolije ter podrobnosti o načinih zmanjševanja teh tveganj.
- Pred sprejetjem odločitve o zdravljenju, se mora zdravnik pri predstavitvi možnosti zdravljenja z zdravilom Hemgenix z bolnikom pogovoriti o tveganjih, koristih in negotovostih, vključno z informacijami:
 - Morda bo potrebno zdravljenje s kortikosteroidi, da bi obvladali poškodbe jeter, ki jih lahko povzroči zdravilo Hemgenix. To zahteva redno spremljanje jetrnih funkcij bolnika in izogibanje sočasnemu jemanju hepatotoksičnih zdravil ali snovi, da bi zmanjšali hepatotoksičnost ter potencialno manjši terapevtski učinek zdravila Hemgenix.
 - Predobstoječe visoke vrednosti nevtralizirajočih protiteles proti AAV5 lahko zmanjšajo učinkovitost zdravljenja z zdravilom Hemgenix; pred zdravljenjem z zdravilom Hemgenix je treba oceniti ravni nevtralizirajočih protiteles proti AAV5.
 - Obstaja možnost, da se bolnik ne bo odzval na zdravljenje z zdravilom Hemgenix. Bolniki, ki se na zdravljenje ne odzivajo, so kljub temu še vedno izpostavljeni dolgoročnemu tveganju.
 - Dolgotrajnega učinka zdravljenja z zdravilom Hemgenix ni mogoče predvideti.
 - Za bolnike, pri katerih ni učinka na zdravljenje ali je le-ta izzvenel, se ne predvideva ponovnega dajanja tega zdravila.
 - Bolnike je treba testirati na prisotnosti zaviralcev faktorja IX in spremljati razvoj zaviralcev faktorja IX.
 - Bolnike je treba opozoriti na pomembnost vključitve v register za spremljanje dolgoročnih učinkov.
 - Zdravnik mora bolniku izročiti vodnik za bolnike in kartico za bolnika.

Ključna sporočila Vodnika za bolnika/skrbnika

- Pomembno je, da bolnik popolnoma razume koristi in tveganja zdravljenja z zdravilom Hemgenix, kaj je znanega in še neznanega glede dolgoročnih učinkov, povezanih z varnostjo in učinkovitostjo.
- Zato se mora zdravnik pred sprejetjem odločitve o začetku zdravljenja z bolnikom pogovoriti o naslednjem:
 - Pri uporabi zdravila Hemgenix bo v nekaterih primerih potrebno zdravljenje s kortikosteroidi za obvladovanje poškodb jeter, ki jih lahko povzroči to zdravilo. Zdravnik bo zagotovil, da bodo bolniki na voljo za redne krvne preiskave, da preveri odziv na zdravilo Hemgenix in oceni zdravstveno stanje jeter. Bolniki morajo obvestiti zdravstvenega delavca o trenutni

- uporabi kortikosteroidov ali drugih imunosupresivov. Če bolnik ne more jemati kortikosteroidov, lahko zdravnik priporoči druga zdravila za obvladovanje težav z jetri.
- Visoka raven obstoječe imunosti proti vektorju lahko zmanjša učinkovitost zdravljenja z zdravilom Hemgenix; bolnike je pred zdravljenjem treba testirati glede titrov obstoječih nevtralizirajočih protiteles proti-AAV5.
 - Zdravljenje z zdravilom Hemgenix morda ne bo uspešno pri vseh bolnikih. Bolniki, ki se na zdravljenje ne odzivajo, so še vedno izpostavljeni dolgoročnim tveganjem.
 - Podrobnosti o tem, kako se lahko prepoznajo pomembna možna tveganja za horizontalni prenos in prenos po zarodni liniji, razvoj zaviralcev faktorja IX, malignosti v povezavi z integracijo vektorskega genoma in trombembolijo ter zmanjšajo z rednim spremljanjem v skladu s priporočili zdravnikov, vključno s tem:
 - Da mora bolnik nemudoma poiskati zdravniško pomoč, če obstaja kakršenkoli sum na trombembolični dogodek.
 - Da morajo moški bolniki z reproduktivnim potencialom ali njihove partnerke uporabljati pregradno kontracepcijo (kondom, diafragma) eno leto po uporabi zdravila Hemgenix.
 - Da zdravilo Hemgenix vsebuje virusni vektor in je lahko povezano s povečanim tveganjem za maligna obolenja. Potrebno je redno spremljanje jetrnih funkcij vsaj 5 let po zdravljenju z zdravilom Hemgenix pri bolnikih s predobstoječim tveganjem za hepatocelularni karcinom.
 - Da bolnik ne sme darovati krvi, semena, organov ali tkiv in celic za transplantacijo.
 - Bolnik prejme kartico za bolnika, ki jo mora pokazati kateremu koli zdravniku ali medicinski sestri ob vsakem zdravniškem pregledu.
 - Pomembnost sodelovanja v registru bolnikov za dolgoročno 15-letno spremljanje.

Ključna sporočila Kartice za bolnika:

- Ta kartica je namenjena obveščanju zdravstvenih delavcev, da je bolnik prejel zdravilo Hemgenix za hemofilijo B.
- Ob vsakem obisku mora bolnik pokazati kartico za bolnika zdravniku ali medicinski sestri.
- Bolnik mora poiskati zdravniško pomoč v primeru kakršnihkoli simptomov, ki bi nakazovali na trombembolični dogodek.
- Bolnik mora redno opravljati preiskave krvi in preglede, ki jih je naročil zdravnik.
- Kartica mora vsebovati opozorilo za zdravstvene delavce, da se bolnik morda zdravi s kortikosteroidi za zmanjševanje tveganja za hepatotoksičnost zaradi zdravljenja z zdravilom Hemgenix.

Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izpolniti spodnje zahteve:

Opis	Rok
Za nadaljnjo opredelitev dolgoročne učinkovitosti in varnosti etranakogen dezaparvoveka pri odraslih bolnikih s hudo in zmerno hudo hemofilijo B (prirojeno pomanjkanje faktorja IX) brez anamneze zaviralcev faktorja IX mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končno poročilo o analizi študije iz registra, po dogovorjenem protokolu.	31. december 2044

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker je to pogojno dovoljenje za promet in v skladu s členom 14 a(4) Uredbe (ES) št. 726/2004 mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v navedenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Rok
Za potrditev učinkovitosti in varnosti etranakogen dezaparvoveka pri odraslih bolnikih s hudo in zmerno hudo hemofilijo B (prirojeno pomanjkanje faktorja IX) brez anamneze zaviralcev faktorja IX mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne rezultate (5 let podatkov) ključne študije CT-AMT-061-02 s 54 osebami.	31. oktober 2025
Za potrditev učinkovitosti in varnosti etranakogen dezaparvoveka pri odraslih bolnikih s hudo in zmerno hudo hemofilijo B (prirojeno pomanjkanje faktorja IX) brez anamneze zaviralcev faktorja IX, ne glede na izhodiščni titer nevtralizirajočih protiteles proti AAV5, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti Enoletno poročilo o vmesni analizi spremljanja po vključitvi prvih 50 oseb v študijo CSL222_4001.	31. december 2026

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Hemgenix 1×10^{13} kopij genoma/ml koncentrat za raztopino za infundiranje etranakogen dezaparvovek

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml etranakogen dezaparvoveka vsebuje 1×10^{13} kopij genoma.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, polisorbit 20, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), voda za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

10 ml viala x (število vial, prilagojenih posameznemu bolniku)

Velikost pakiranja je prilagojena posameznemu bolniku in vsebuje zadostno količino vial za ustrezen odmerek za vsakega bolnika

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo po razredčenju

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1715/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Hemgenix 1×10^{13} kopij genoma/ml sterilni koncentrat
etranakogen dezaparvovek
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Hemgenix 1 x 10¹³ kopij genoma/ml koncentrat za raztopino za infundiranje etranakogen dezaparvovek

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Zdravnik vam bo dal kartico za bolnika. Natančno jo preberite in upoštevajte na njej napisana navodila.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Hemgenix in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hemgenix
3. Kako boste prejeli zdravilo Hemgenix
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Hemgenix
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Hemgenix in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Hemgenix in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Hemgenix je zdravilo za gensko zdravljenje z učinkovino etranakogen dezaparvovek. Zdravilo za gensko zdravljenje deluje tako, da v telo vnese gen, ki popravi genetsko napako.

Zdravilo Hemgenix se uporablja za zdravljenje hude in zmerno hude hemofilije B (prirojeno pomanjkanje faktorja IX) pri odraslih, ki trenutno ali v preteklosti niso imeli zaviralcev (nevtralizirajočih protiteles) proti beljakovini faktorja IX.

Ljudje s hemofilijo B so rojeni s spremenjenim genom, ki uravnava proizvodnjo faktorja IX, ki je pomembna beljakovina, potrebna za strjevanje krvi in zaustavitev krvavitve. Ljudje s hemofilijo B imajo v krvi nezadostne količine faktorja IX in so nagnjeni k notranjim in zunanjim krvavitvam.

Kako deluje zdravilo Hemgenix

Učinkovina v zdravilu Hemgenix je osnovana na virusu, ki pri ljudeh ne povzroča bolezni. Ta virus je spremenjen tako, da se v telesu ne more širiti, lahko pa dostavi kopijo gena za faktor IX v jetrne celice. To omogoči jetrom, da proizvedejo beljakovino faktorja IX in zvišajo raven delujočega faktorja IX v krvi. To pripomore k bolj normalnemu strjevanju krvi in preprečuje ali zmanjšuje krvavitve.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Hemgenix

Ne uporabljajte zdravila Hemgenix

- Če ste alergični na etranakogen dezaparvovek ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če imate aktivno okužbo, bodisi akutno (kratkotrajno) ali kronično (dolgotrajno), ki ni nadzorovana z zdravili.
- Če vaša jetra ne delujejo primerno zaradi napredovale jetrne fibroze (brazgotinjenje in odebelitev tkiva) ali ciroze (brazgotinjenje zaradi dolgotrajnih poškodb jeter).

Če karkoli od naštetega zdeva vas, ali če niste prepričani o naštetem, se o tem pred zdravljenjem z zdravilom Hemgenix pogovorite z vašim zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred zdravljenjem z zdravilom Hemgenix

Zdravnik bo opravil nekaj testov, **preden** boste prejeli zdravilo Hemgenix.

Test protiteles v krvi

Zdravnik bo izvedel testiranje krvi na določena protitelesa (beljakovine) pred zdravljenjem z zdravilom Hemgenix, vključno z naslednjimi testi:

- Krvni testi za določanje prisotnosti protiteles proti faktorju IX (zaviralci faktorja IX) v krvi. Če bo test pozitiven, bo čez približno 2 tedna opravljen še enkrat. Če bosta oba testa pozitivna, zdravila Hemgenix ne boste prejeli.
- Lahko vam izvede tudi krvni test za določanje količine protiteles proti tipu virusa, uporabljenega za izdelavo zdravila Hemgenix, v vaši krvi.

Delovanje jeter

Da bi se odločil, ali je zdravilo Hemgenix primerno za vas, bo zdravnik pred začetkom zdravljenja preveril delovanje vaših jeter s:

- Krvnim testom za določanje ravni jetrnih encimov v krvi
- Ultrazvokom jeter
- Elastografijo za ugotavljanje brazgotinjenja ali zadebelitev jeter.

Med in kratek čas po infundiranju zdravila Hemgenix

Zdravnik vas bo spremljal **med in kratek čas po** infundiranju zdravila Hemgenix.

Z infundiranjem povezane reakcije

Z infundiranjem povezane reakcije se lahko pojavijo med in v kratkem času po infundiranju zdravila Hemgenix (kapalna infuzija). Zdravnik vas bo spremljal med infundiranjem zdravila Hemgenix in še vsaj 3 ure po prejetju zdravila Hemgenix.

- Simptomi teh neželenih učinkov so navedeni v poglavju 4 “Možni neželeni učinki”. Zdravniku ali medicinski sestri **nemudoma** povejte, če se vam med ali v kratkem času po infundiranju pojavijo ti simptomi.
- Odvisno od vaših simptomov se lahko infundiranje upočasni ali prekine. Če se infundiranje prekine, se lahko ponovno začne z manjšo hitrostjo, ko reakcija na infundiranje mine. Za obvladanje z infundiranjem povezanih reakcij se lahko zdravnik lahko odloči za dajanje kortikosteroidov (npr. prednizolona ali prednizona).

Po zdravljenju z zdravilom Hemgenix

Po dajanju zdravila Hemgenix bo zdravnik še naprej spremljal vaše zdravstveno stanje. **Pomembno je**, da se o **urniku teh krvnih preiskav pogovorite** z zdravnikom, da jih lahko opravite, ko bo potrebno.

Jetrni encimi

Zdravilo Hemgenix bo sprožilo odgovor vašega imunskega sistema, ki lahko vodi do zvišanja ravni določenih jetrnih encimov v krvi, imenovanih transaminaze (transaminitis). Zdravnik bo redno spremljal ravni vaših jetrnih encimov, da se zagotovi, da zdravilo ustrezno učinkuje:

- Vsaj v prvih 3 mesecih po prejemu zdravila Hemgenix boste enkrat tedensko opravili krvni test za ugotavljanje ravni jetrnih encimov.
 - Če se bodo ravni vaših jetrnih encimov zvišale, boste morda večkrat testirani na ravni jetrnih encimov, dokler se ne povrnejo na normalno raven. Morda boste morali jemati dodatno zdravilo (kortikosteroide) za obvladanje neželenih učinkov.
 - Zdravnik lahko po potrebi in posvetovanju z zdravnikom, specialistom za jetrna obolenja, izvede dodatna testiranja, da bi izločil druge vzroke za zvišanje jetrnih encimov.
- Po 4. mesecu do enega leta po zdravljenju z zdravilom Hemgenix bo zdravnik preverjal ravni vaših jetrnih encimov vsake tri mesece in tako spremljal vaše jetrne funkcije. V drugem letu po zdravljenju z zdravilom Hemgenix bo zdravnik preverjal ravni vaših jetrnih encimov vsake pol leta. Po drugem letu pa bo zdravnik preverjal ravni vaših jetrnih encimov enkrat letno v obdobju vsaj 5 let po prejemu zdravila Hemgenix.

Ravni faktorja IX

Zdravnik bo redno preverjal ravni faktorja IX, da bi ugotovil, ali je bilo zdravljenje z zdravilom Hemgenix uspešno.

- Vsaj v prvih 3 mesecih po zdravljenju z zdravilom Hemgenix boste enkrat tedensko opravili test za ugotavljanje ravni faktorja IX v krvi.
- Zdravnik bo nadaljeval s spremljanjem ravni faktorja IX. Testiranje bo ponavljal vsake tri mesece od 4. meseca do 1 leta po zdravljenju z zdravilom Hemgenix. V drugem letu po zdravljenju z zdravilom Hemgenix bo zdravnik preveril raven faktorja IX vsake pol leta. Kasneje bo zdravnik teste ponavljal enkrat letno vsaj še 5 let po zdravljenju z zdravilom Hemgenix.
- Če boste imeli zvišane ravni jetrnih encimov ali boste morali jemati dodatna zdravila (npr. kortikosteroide), boste morali testiranja ravni faktorja IX opravljati pogosteje, dokler se ravni jetrnih encimov ne normalizirajo ali dokler ne prenehate z jemanjem dodatnih zdravil.

Uporaba drugih zdravil za zdravljenje hemofilije

Po zdravljenju z zdravilom Hemgenix se posvetujte z zdravnikom o tem, kdaj lahko prenehate z jemanjem drugih zdravil za zdravljenje hemofilije. Skupaj naredita načrt zdravljenja v primeru operacije, poškodbe, krvavitve ali posegov, ki bi lahko povečali tveganje za krvavitev. Pomembno je, da nadaljujete s spremljanjem in obiski pri zdravniku, da se ugotovi, ali potrebujete druga zdravila za obvladovanje hemofilije.

Nenormalno strjevanje krvi (trombembolični dogodki)

Po zdravljenju z zdravilom Hemgenix se lahko vaša raven beljakovine faktorja IX zviša. Pri nekaterih bolnikih se lahko za določen čas ravni zvišajo nad normalne vrednosti.

- Neobičajno zvišane ravni faktorja IX lahko povzročijo nenormalnosti v strjevanju krvi, kar poveča tveganje za nastanek krvnih strdkov, na primer v pljučih (pljučna trombembolija) ali v krvnih žilah nog (venska ali arterijska tromboza). To teoretično tveganje je v primerjavi z zdravimi osebami nizko zaradi vaše prirojene pomanjkljivosti v procesu strjevanja krvi.
- Morda ste izpostavljeni nenormalnemu strjevanju krvi, če imate obstoječe težave s srcem in

ožiljem (npr. anamnezo bolezni srca (srčno-žilne bolezni), debele in toge arterije (arterioskleroza), visok krvni tlak (hipertenzija), ali če imate sladkorno bolezen ali ste starejši od 50 let.

- Zdravnik bo redno spremljal vašo kri zaradi morebitnih odstopanj v ravni faktorja IX, zlasti če boste po dajanju zdravila Hemgenix še naprej prejemali rutinsko profilakso s faktorjem IX (nadomestno zdravljenje s faktorjem IX) (glejte tudi poglavje 3 »Kako uporabljati zdravilo Hemgenix«).
- Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če opazite znake nenormalnega strjevanja krvi, kot so nenadna bolečina v prsnem košu, zasoplost, nenadna šibkost mišic, izguba občutka in /ali ravnotežja, zmanjšana pozornost, težave pri govoru ali otekanje ene ali obeh nog.

Izogibanje krvodajalstvu in darovanju za transplantacije

Učinkovina v zdravilu Hemgenix se lahko začasno izloča s krvjo, semensko tekočino, materinim mlekom ali drugimi telesnimi izločki, v procesu imenovanem "shedding" (izločanje virusa v okolico; glejte tudi poglavje 2 "Nosečnost, dojenje in plodnost").

Da bi zagotovili, da ljudje, ki nimajo hemofilije B, ne bi bili izpostavljeni DNK zdravila Hemgenix preko procesa, imenovanega "shedding", v vašem telesu ali semenski tekočini, po zdravljenju z zdravilom Hemgenix ne boste mogli darovati krvi, semena ali organov, tkiv in celic za transplantacijo.

Bolniki z oslabljenim imunskim sistemom ali bolniki z okužbo z virusom HIV ali drugimi okužbami

Če imate težave z vašim imunskim sistemom (ste imunokompromitirani), se zdravite ali se boste zdravili z zdravili, ki zavirajo delovanje imunskega sistema, ste okuženi z virusom HIV ali imate drugo novo ali nedavno okužbo, bo zdravnik odločil, ali ste primerni za zdravljenje z zdravilom Hemgenix.

Nevtralizirajoča protitelesa proti faktorju IX (zaviralci faktorja IX)

Nevtralizirajoča protitelesa proti beljakovinam faktorja IX lahko preprečijo pravilno delovanje zdravila Hemgenix. Zdravnik bo morda preveril prisotnost teh protiteles v vaši krvi, če vaše krvavitve ne bodo pod nadzorom ali se bodo ponovile po zdravljenju z zdravilom Hemgenix (glejte tudi poglavje 3 "Kako uporabljati zdravilo Hemgenix").

Nadaljnja genska zdravljenja

Po prejetju zdravila Hemgenix bo vase telo ustvarilo protitelesa proti zunanji ovojnici vektorja AAV. Ni še znano, ali in pod kakšnimi pogoji bi se lahko zdravljenje z zdravilom Hemgenix ponovilo. Do sedaj tudi še ni znano, ali in pod kakšnimi pogoji je možno nadaljnje zdravljenje s kakim drugim genskim zdravilom.

Tveganje za malignost v povezavi z zdravilom Hemgenix

- Zdravilo Hemgenix se vnese v jetrne celice in se morda tudi v DNK jetrnih celic ali drugih telesnih celic. Posledično lahko zdravilo Hemgenix prispeva k tveganju za nastanek raka, kot je rak jeter (hepatocelularni karcinom). Čeprav v dosedanjih kliničnih študijah za to ni dokazov, je to zaradi narave zdravila še vedno mogoče. Zato se morate o tem pogovoriti z zdravnikom.
- Če ste bolnik z obstoječimi dejavniki tveganja za razvoj hepatocelularnega karcinoma (npr. imate jetrno fibrozo (brazgotinjenje in zadebelitev jeter), hepatitis B, hepatitis C, zamaščenost jeter (nealkoholno zamaščenost jeter (NAFLD)), ali prekomerno uživate alkohol), bo zdravnik redno (npr. enkrat letno) in dolgoročno spremljal vaše jetrne funkcije vsaj še 5 let po zdravljenju z zdravilom Hemgenix z naslednjimi testi:
 - letni ultrazvok jeter in

- letna krvna preiskava za ugotavljanje zvišanja ravni takoimenovanega alfa-fetoproteina.
- Po zdravljenju z zdravilom Hemgenix se pričakuje, da boste vključeni v študijo spremljanja zdravljenja, ki bo pomagala ugotoviti dolgoročno varnost tega zdravljenja v 15 letih, kako dobro zdravilo še naprej deluje in ali so z zdravljenjem povezani kakršnikoli neželeni učinki. V primeru pojava rakavega obolenja lahko zdravnik odvzame vzorec rakavega tkiva (biopsija), da se preveri, ali se je zdravilo Hemgenix vneslo v celično DNK.

Otroci in mladostniki

Podatkov o uporabi zdravila Hemgenix pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, ni na voljo.

Druga zdravila in zdravilo Hemgenix

Zdravniku ali medicinski sestri povejte, če jemljete ali ste pred kratkim jemali kakršnakoli druga zdravila.

Če jemljete zdravila, ki znano škodijo delovanju jeter (hepatotoksična zdravila), se lahko zdravnik odloči za prekinitev zdravljenja s temi zdravili, da bi lahko prejeli zdravilo Hemgenix.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Podatkov o uporabi zdravila Hemgenix pri ženskah s hemofilijo B ni na voljo.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

- Zdravljenja z zdravilom Hemgenix se ne priporoča ženskam v rodni dobi. Ni še znano, ali se zdravilo Hemgenix lahko pri teh bolnicah varno uporablja, saj učinki na nosečnost in nerojenega otroka niso poznani.
- Zdravila Hemgenix se ne sme uporabljati v času nosečnosti. Ni znano, ali bi to zdravilo lahko povzročilo škodo vašemu nerojenemu otroku, če bi ga prejeli v času nosečnosti.
- Zdravila Hemgenix se ne sme uporabljati v obdobju dojenja. Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko. Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Uporaba kontracepcije in začasno izogibanje zanositve pri partnerki

Po zdravljenju moškega bolnika z zdravilom Hemgenix se morata bolnik in njegova partnerka izogibati nosečnosti 12 mesecev. Uporabljati morate učinkovito kontracepcijo (npr. pregradno kontracepcijo, kot sta kondom in diafragma). S tem se prepreči teoretično tveganje z neznanimi posledicami, da se gen faktorja IX iz očetovega zdravljenja z zdravilom Hemgenix prenese na otroka. Iz istega razloga moški bolniki ne smejo darovati semena. Posvetujte se z zdravnikom, katere metode kontracepcije so primerne.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Hemgenix ima majhen vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Kmalu po infundiranju zdravila Hemgenix so se pojavili začasna omotica, utrujenost in glavobol. Če se vam to pojavi, bodite previdni, dokler se ne prepričate, da zdravilo Hemgenix ne vpliva negativno na vašo sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. O tem se posvetujte s svojim zdravnikom.

Vsebnost natrija in kalija

- To zdravilo vsebuje 35,2 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo, kar je enako 1,8 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

- To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (39 mg) kalija na vialo, kar v bistvu pomeni "brez kalija".

3. Kako boste prejeli zdravilo Hemgenix

Zdravilo Hemgenix boste prejeli v bolnišnici pod vodstvom zdravnika, ki ima izkušnje in je usposobljen za zdravljenje vaše bolezni, tj. hemofilije B.

Zdravilo Hemgenix boste prejeli le **enkrat** v obliki enkratne počasne intravenske infuzije (kapalna infuzija). Infundiranje se običajno zaključi v 1 do 2 urah.

Zdravnik bo izračunal ustrezen odmerek glede na vašo telesno maso.

Prekinitev zdravljenja z eksogenim faktorjem IX

- Po infundiranju zdravila Hemgenix lahko traja več tednov, preden se izboljša nadzor nad krvavitvami, zato boste morda morali v prvih tednih po infundiranju zdravila Hemgenix nadaljevati z nadomestnim zdravljenjem z eksogenim faktorjem IX
- Zdravnik bo redno spremljal raven aktivnosti faktorja IX v vaši krvi, tj. enkrat tedensko vsaj prve 3 mesece, nato pa v rednih časovnih presledkih, ter se odločil, ali in kdaj morate prejemati, zmanjšati ali prekiniti zdravljenje z eksogenim faktorjem IX (glejte poglavje 2).

Če imate kakršna koli vprašanja o uporabi zdravila Hemgenix, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

V kliničnih študijah z zdravilom Hemgenix so opazili naslednje neželene učinke.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- Glavobol
- Zvišana raven jetrnih encimov v krvi (zvišana raven encima alanin aminotransferaze)
- Zvišana raven jetrnih encimov v krvi (zvišana raven aspartat aminotransferaze)
- Gripi podobni simptomi
- Zvišana raven C-reaktivnega proteina, kazalnika vnetja
- Z infundiranjem povezane reakcije (alergijske reakcije (preobčutljivost), reakcije na mestu infundiranja, omotica, srbenje oči (pruritus), pordelost kože (rdečica), bolečine v zgornjem delu trebuha, srbeč izpuščaj (urtikarija), nelagodje v prsnem košu in zvišana telesna temperatura)

Pogosti (pojavijo se lahko pri 1 od 10 bolnikov)

- Omotica
- Občutek slabosti (navzeja)
- Utrujenost
- Splošno slabo počutje
- Zvišane ravni bilirubina v krvi, rumenega produkta, ki nastane z razpadom rdečih krvnih celic
- Zvišane ravni kreatin fosfokinaze v krvi, encima (beljakovine), ki se nahaja predvsem v srcu, možganih in skeletnih mišicah

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Hemgenix

Naslednje informacije so namenjene samo zdravniku.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki vial in na škatli.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo .

Pred uporabo razredčite.

Zdravilo Hemgenix lahko po redčenju z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje shranjujete pri temperaturi 15 °C – 25 °C v infuzijski vreči do 24 ur po pripravi odmerka.

Zdravila, ki je motno ali vsebuje delce ali je spremenilo barvo, ne smete uporabiti.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Hemgenix

- Učinkovina je etranakogen dezaparvovek. En ml etranakogen dezaparvoveka vsebuje 1×10^{13} genskih kopij (gc)/ml.
- Druge sestavine (pomožne snovi) so saharoza, polisorbit - 20, kalijev klorid, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat, klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), voda za injekcije (glejte tudi poglavje 2 »Vsebnost natrija in kalija«).

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme.

Izgled zdravila Hemgenix in vsebina pakiranja

Zdravilo Hemgenix je koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat).

Zdravilo Hemgenix je bistra, brezbarvna raztopina.

Zdravilo Hemgenix je na voljo v viali po 10 ml etranakogen dezaparvoveka.

Skupno število stekleničk v pakiranju ustreza zahtevanemu odmerku za posameznega bolnika glede na njegovo telesno težo in je navedeno na embalaži.

Imetnik dovoljenja za promet in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Česká republika

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

Danmark

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84810

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España

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

France

CSL Behring SA
Tél: +33 1 53 58 54 00

Hrvatska

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

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija**Magyarország**

CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring BV
Tel: +31 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Polska

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva
CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh EU/EEA jezikih na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pomembno: Pred uporabo preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Previdnostni ukrepi, ki jih je treba upoštevati pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme (GSO).

Med pripravo in dajanjem etranakogen dezaparvoveka je treba nositi osebno zaščitno opremo, vključno z rokavicami, zaščitnimi očali, zaščitno obleko in masko.

Previdnostni ukrepi, ki jih je treba upoštevati pri rokovanju z zdravilom in dajanju zdravila

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene organizme (GSO).

Pri rokovanju z etranakogen dezaparvovekom ali dajanju zdravila je treba nositi osebno zaščitno opremo vključno z rokavicami, zaščitnimi očali, zaščitno obleko in masko.

Priprava etranakogena dezaparvoveka pred dajanjem

19. Med pripravo in dajanjem etranakogen dezaparvoveka uporabljajte aseptične tehnike.
20. Vialo/e etranakogen dezaparvoveka uporabite le enkrat (viala/e za enkratno uporabo).
21. Preverite zahtevani odmerek etranakogena dezaparvoveka glede na bolnikovo telesno maso. Skupno število vial v vsakem končnem pakiranju ustreza zahtevanemu odmerku za posameznega bolnika glede na njegovo telesno maso.
22. Etranakogen dezaparvovek pred dajanjem razredčite z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.
 - Odvzemite količino izračunanega odmerka zdravila Hemgenix (v ml) iz 500 ml infuzijske vreče z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Količina, ki jo je treba odvzeti, se razlikuje glede na bolnikovo telesno maso.
 - o Za bolnike s telesno maso < 120 kg, odvzemite količino 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, ki ustreza celotnemu odmerku zdravila Hemgenix (v ml) iz ene 500 ml infuzijske vreče.
 - o Za bolnike s telesno maso > 120 kg odvzemite količino 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, ki ustreza celotnemu odmerku zdravila Hemgenix (v ml) iz dveh 500 ml infuzijskih vreč, tako da iz vsake infuzijske vreče odvzamete polovico količine odmerka.
 - V infuzijsko/i vrečo/i nato dodajte zahtevani odmerek etranakogen dezaparvoveka, da bo skupna količina v vsaki infuzijski vreči zopet 500 ml.
23. Dodajte odmerek zdravila Hemgenix neposredno v 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Med redčenjem odmerka zdravila Hemgenix ne dajajte v zrak, ki je v infuzijski vreči.

24. Vsaj trikrat nežno obrnite infuzijsko(-i) vrečo(-i), da se raztopina premeša in zagotovi enakomerna porazdelitev razredčenega zdravila.
25. Da bi se izognili penjenju:
 - Vial(-e) z etranakogen dezaparvovekom in pripravljene(-ih) infuzijske(-ih) vreč(-e) ne stresajte.
 - Med pripravo etranakogen dezaparvoveka ne uporabljajte filtrirnih igel.
26. Za zmanjšanje tveganja razlitja in/ali tvorbe aerosola je treba infuzijsko(-i) vrečo(-i) priključiti na infuzijsko cevko, predhodno napolnjeno s sterilno 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.
27. Infuzijsko cevko, predhodno napolnjeno s sterilno 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, priključite na glavno intravensko infuzijsko linijo, ki je bila predhodno tudi napolnjena s sterilno 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.
28. Uporabljajte samo 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, saj stabilnost etranakogen dezaparvoveka ni bila ugotavljana pri drugih raztopinah in topilih.
29. Ne infundirajte raztopine etranakogen dezaparvoveka v isti intravenski liniji skupaj z drugimi zdravili.
30. Ne uporabljajte centralne linije ali porta.

Dajanje zdravila

31. Raztopino etranakogen dezaparvoveka je treba pred uporabo vizualno pregledati. Raztopina etranakogen dezaparvoveka mora biti bistra in brezbarvna. Če so v infuzijski vreči vidni delci ali če je raztopina motna ali spremenjene barve, te raztopine etranakogen dezaparvoveka ne uporabite.
32. Pripravljeno raztopino čim prej uporabite. Časa shranjevanja pripravljenega zdravila, določenega v poglavju 6.3, se ne sme preseči.
33. Uporabite vgrajeni (in-line) 0.2 µm filter iz polietersulfona (PES).
34. Raztopino etranakogen dezaparvoveka je treba dati v periferno veno z ločeno intravensko infuzijsko linijo skozi periferni venski kateter.
35. Med infundiranjem raztopine etranakogen dezaparvoveka je treba upoštevati hitrosti infundiranja, navedene v poglavju 4.2. Infundiranje je treba zaključiti v ≤ 24 urah po pripravi odmerka (glejte poglavje 4.2).
36. Po infundiranju celotne vsebine infuzijske (-ih) vreč(-e) je treba infuzijsko linijo splakniti z enako hitrostjo infundiranja z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, da se zagotovi dajanje celotnega odmerka etranakogen dezaparvoveka.

Ukrepi v primeru nenamerne izpostavljenosti

V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalne predpise za ravnanje s farmacevtskimi odpadki.

- V primeru nenamernega stika z očmi, je treba oči nemudoma vsaj 15 minut izpirati z vodo. Ne uporabljajte raztopine alkohola.
- V primeru nenamernega vboda z iglo je treba spodbuditi krvavitev rane in temeljito umiti mesto injiciranja z milom in vodo.
- V primeru nenamernega stika s kožo je treba prizadeto območje vsaj 15 minut temeljito umivati z milom. Ne uporabljajte alkoholne raztopine.
- V primeru nenamerne inhalacije naj gre oseba na svež zrak.
- V primeru nenamernega stika z ustno sluznico je treba usta obilno izprati z vodo.
- V vsakem primeru naknadno poiščite zdravniško pomoč.

Delovne površine in materiale, ki so bili potencialno v stiku z etranakogen dezaparvovekom, je treba po uporabi dekontaminirati z ustreznim razkužilom z virucidnim delovanjem (npr. razkužilo, ki sprošča klor, kot je hipoklorit, ki vsebuje 0,1 % razpoložljivega klora (1000 ppm)).