

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hemgenix 1×10^{13} kopii genomu/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Etranakogen dezaparwoweku jest produktem leczniczym terapii genowej wykazującym ekspresję ludzkiego czynnika krzepnięcia IX. Jest niereplikującym, rekombinowanym wektorem opartym na wirusie związanym z adenowirusami serotyp 5 (ang. Adeno-associated virus serotype 5 [AAV5] based vector), zawierającym DNA o zoptymalizowanych kodonach genu ludzkiego czynnika krzepnięcia IX wariantu R338L (FIX-Padwa) pod kontrolą promotora specyficznego dla wątroby (LP1).

Etranakogen dezaparwoweku jest wytwarzany w komórkach owadów metodą rekombinacji DNA.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każdy mL etranakogenu dezaparwoweku zawiera 1×10^{13} kopii genomu (genom copies - gc).

Każda fiolka zawiera 1×10^{14} kopii genomu w pobieralnej objętość 10 mL koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Ilość fiolek w danym opakowaniu odpowiada zapotrzebowaniu na dawkę dla konkretnego pacjenta, w zależności od masy ciała pacjenta (patrz punkt 4.2 i 6.5).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka produktu leczniczego zawiera 35,2 mg sodu na fiolkę (3,52 mg/mL).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (sterylny koncentrat).

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hemgenix jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej i umiarkowanie ciężkiej postaci hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX) u dorosłych pacjentów, u których nie występowały wcześniej inhibitory czynnika IX.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy prowadzić pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii i/lub zaburzeń krzepnięcia. Niniejszy produkt leczniczy należy podawać w miejscu, w którym w razie konieczności leczenia reakcji na infuzję (patrz punkty 4.4 i 4.8), bezzwłocznie dostępny jest zarówno odpowiedni personel, jak i sprzęt.

Produkt leczniczy Hemgenix powinien być podawany wyłącznie pacjentom, u których wykazano brak inhibitorów czynnika IX. W przypadku dodatniego wyniku testu na obecność inhibitorów ludzkiego czynnika IX należy wykonać ponownie test w ciągu około 2 tygodni. Jeśli zarówno wynik testu wstępnego, jak i powtórnego jest dodatni, pacjent nie powinien otrzymać produktu leczniczego Hemgenix.

Ponadto przed podaniem produktu leczniczego Hemgenix należy wykonać podstawowe badanie stanu wątroby i ocenę istniejącego wcześniej miana przeciwciał neutralizujących przeciwko AAV5; patrz punkt 4.4.

Dawkowanie

Zalecaną dawką produktu leczniczego Hemgenix jest dawka 2×10^{13} gc/kg masy ciała odpowiadająca 2 mL/kg masy ciała podawana w postaci pojedynczej infuzji dożylniej po rozcieńczeniu 9 mg/mL (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań (patrz punkt 4.2 poniżej i punkt 6.6).

Produkt leczniczy Hemgenix może być podany tylko raz.

Przerwanie leczenia z zastosowaniem egzogenego ludzkiego czynnika IX

Początek działania terapeutycznego etranakogenu dezaparwoweku może nastąpić w ciągu kilku tygodni po podaniu (patrz punkt 5.1). Dlatego w pierwszych tygodniach po infuzji etranakogenu dezaparwoweku może być konieczne wsparcie krzepnięcia egzogenym ludzkim czynnikiem IX, w celu pokrycia zapotrzebowania na czynnik IX w pierwszych dniach po podaniu. Zaleca się monitorowanie poziomu aktywności czynnika IX (np. co tydzień przez 3 miesiące) po podaniu produktu, aby śledzić odpowiedź pacjenta na etranakogen dezaparwoweku.

W przypadku zastosowania jednoetapowej próby krzepnięcia opartej na pomiarze czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji in vitro (ang. activated partial thromboplastin time - aPTT) do oznaczania aktywności czynnika IX w próbkach krwi pacjentów, na wyniki aktywności czynnika IX w osoczu może mieć wpływ zarówno rodzaj odczynnika do oznaczania aPTT, jak i materiał odniesienia zastosowany w badaniu. Należy zwrócić na to uwagę, szczególnie w przypadku zmiany laboratorium i/lub odczynników używanych w badaniu (patrz punkt 4.4). Dlatego zaleca się zastosowanie tego samego testu i odczynników do monitorowania aktywności czynnika IX w czasie tych badań.

W przypadku nieosiągnięcia zwiększonego poziomu aktywności czynnika IX w osoczu, jego zmniejszenia lub braku kontroli krwawień bądź nawrotu krwawień, zaleca się, aby obok badania aktywności czynnika IX po podaniu dawki, przeprowadzono badanie na obecność inhibitorów czynnika IX.

Populacje specjalne

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaleca się dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku 65 lat i starszych. (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z jakimikolwiek zaburzeniami czynności nerek.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności etranakogenu dezaparwoweku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami wątroby (patrz punkt 4.3 i 5.2).

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności etranakogenu dezaparwoweku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Etranakogen dezaparwoweku jest przeciwwskazany u pacjentów z ostrymi lub niekontrolowanymi przewlekłymi zakażeniami wątroby lub u pacjentów z rozpoznanym zaawansowanym zwłóknieniem lub marskością wątroby (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u pacjentów z innymi istotnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Osoby z HIV

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Dostępne dane odnośnie pacjentów z kontrolowanym zakażeniem HIV są ograniczone.

Dzieci i młodzież

Dotychczas nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności etranakogenu dezaparwoweku u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Hemgenix podaje się jako pojedynczą dawkę w infuzji dożylniej po rozcieńczeniu wymaganej dawki roztworem chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do infuzji. Etranakogenu dezaparwoweku nie wolno podawać w postaci szybkiego wlewu dożylnego ani w bolusie.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Szybkość wlewu

Rozcieńczony produkt należy podawać ze stałą szybkością infuzji 500 mL/h (8 mL/min).

- W przypadku wystąpienia reakcji na infuzję podczas podawania, należy zmniejszyć szybkość infuzji lub zaprzestać podawania, aby zapewnić tolerancję u pacjenta. Jeśli infuzja zostanie wstrzymana, można ją wznowić z mniejszą szybkością po ustąpieniu reakcji na infuzję (patrz punkt 4.4).
- W przypadku konieczności zmniejszenia szybkości infuzji lub jej przerwania i ponownego rozpoczęcia infuzji, roztwór etranakogenu dezaparwoweku należy podać w okresie trwałości rozcieńzonego etranakogenu dezaparwoweku, tj. w ciągu 24 godzin od przygotowania dawki (patrz punkt 6.3).

Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania, postępowania, środków podejmowanych w razie przypadkowego narażenia i usuwania produktu leczniczego Hemgenix, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynne zakażenia, zarówno ostre, jak i niekontrolowane przewlekłe.
- Pacjenci ze znanym zaawansowanym zwłóknieniem wątroby lub marskością wątroby (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Rozpoczęcie leczenia produktem Hemgenix

Pacjenci z wcześniej stwierdzonymi przeciwciałami przeciwko kapsydowi wektora AAV5

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hemgenix pacjentów należy ocenić pod kątem miana istniejących wcześniej neutralizujących przeciwciał przeciwko AAV5.

Obecność neutralizujących przeciwciał przeciwko AAV5, w wywiadzie, powyżej miana 1:898, w oparciu o test na obecność przeciwciał neutralizujących anty-AAV5 o rozszerzonym zakresie pomiarowym (odpowiednik miana 1:678 w oparciu o test z poprzedniego badania klinicznego), może utrudniać ekspresję transgenu na pożądanych poziomach terapeutycznych, a tym samym zmniejszać skuteczność terapii produktem Hemgenix (patrz punkt 5.1).

Dane dotyczące pacjentów z neutralizującymi przeciwciałami przeciwko AAV5 powyżej 1:898 (odpowiednik miana 1:678 w oparciu o test z poprzedniego badania klinicznego), są ograniczone. W badaniu klinicznym z etranakogenem dezaparwoweku, u jednego z pacjentów zaobserwowano w wywiadzie miano przeciwciał neutralizujących przeciwko AAV5, wynoszące 1:3212 (przebadane przy użyciu testu klinicznego, równoważne mianu 1:4417 w oparciu o test na przeciwciała neutralizujące anty-AAV5 w rozszerzonym zakresie pomiarowym), nie zaobserwowano ekspresji czynnika IX i konieczne było ponowne rozpoczęcie profilaktyki egzogennym czynnikiem IX (patrz punkt 5.1).

W badaniach klinicznych z etranakogenem dezaparwoweku, w przypadku podgrupy pacjentów z zaobserwowanymi w wywiadzie mianami przeciwciał neutralizujących przeciwko AAV5 dochodzącymi do wartości 1:678 (zbadane przy użyciu testu klinicznego, równoważnego mianu 1:4417 w oparciu o test na przeciwciała neutralizujące anty-AAV5 w rozszerzonym zakresie pomiarowym), średnie poziomy aktywności czynnika IX mieściły się w tym samym zakresie, ale były liczbowo niższe w porównaniu z podgrupą pacjentów bez zaobserwowanych w wywiadzie neutralizujących przeciwciał przeciwko AAV5. Jednakże, u obu grup pacjentów, z i bez, zaobserwowanych w wywiadzie, neutralizujących przeciwciał przeciwko AAV5, występowała lepsza krzepliwość po podaniu etranakogenu dezaparwoweku w porównaniu ze standardową profilaktyką czynnikiem IX (patrz punkt 5.1).

Sprawdzenie podstawowych funkcji wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Hemgenix należy zbadać aktywność transaminaz wątrobowych pacjenta oraz wykonać badanie ultrasonograficzne i elastograficzne wątroby. Obejmuje to:

- Oznaczanie aktywności enzymów (aminotransferaza alaninowa (ALT), aminotransferaza asparaginianowa (AST), fosfataza alkaliczna (ALP) i bilirubina całkowita). Badanie ALT należy wykonać nie później niż w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia i należy powtórzyć badanie ALT co najmniej raz przed podaniem produktu Hemgenix w celu ustalenia wyjściowego poziomu ALT u pacjenta.
- Badanie ultrasonograficzne i elastograficzne wątroby wykonane nie później niż w ciągu 6 miesięcy przed podaniem produktu Hemgenix.

W przypadku radiologicznych nieprawidłowości wątroby i (lub) utrzymujących się podwyższonych aktywności enzymów wątrobowych zaleca się rozważenie konsultacji z hepatologiem w celu oceny kwalifikacji do podawania produktu leczniczego Hemgenix (patrz informacje dotyczące funkcji wątroby i monitorowania czynnika IX poniżej).

Reakcje związane z podaniem - podczas infuzji produktu Hemgenix lub krótko po niej

Możliwe są reakcje na infuzję, w tym reakcja nadwrażliwości i wstrząs anafilaktyczny (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem reakcji na infuzję przez cały okres podawania produktu i co najmniej przez 3 godziny po zakończeniu infuzji.

Należy ściśle przestrzegać zalecanej szybkości infuzji podanej w punkcie 4.2 w celu zapewnienia tolerancji przez pacjenta.

Podejrzanie wystąpienia reakcji na infuzję wymaga spowolnienia lub przerwania infuzji (patrz punkt 4.2). W oparciu o ocenę kliniczną, w celu opanowania reakcji na infuzję można rozważyć leczenie np. kortykosteroidem lub lekiem przeciwhistaminowym.

Monitorowanie po podaniu produktu leczniczego Hemgenix

Hepatotoksyczność

Dożylnie podanie wektora AAV skierowanego do wątroby może potencjalnie prowadzić do podwyższenia poziomu transaminaz wątrobowych (hipertransaminazemii). Przyjmuje się, że hipertransaminazemia występuje w wyniku immunologicznego uszkodzenia transdukowanych hepatocytów i może zmniejszyć skuteczność terapeutyczną terapii genowej.

W badaniach klinicznych z etranakogenem dezaparwowemu obserwowano przemijające, bezobjawowe i przeważnie łagodne zwiększenie poziomu aktywności transaminaz wątrobowych, najczęściej w ciągu pierwszych 3 miesięcy po podaniu etranakogenem dezaparwowemu. Po podaniu kortykosteroidów podwyższony poziom transaminaz ustępował samoistnie lub malał po okresie do kilku tygodni do wartości prawidłowych (patrz punkt 4.8).

Aby zmniejszyć ryzyko potencjalnej hepatotoksyczności, przed rozpoczęciem leczenia u pacjenta należy zbadać aktywność transaminaz wątrobowych oraz wykonać badanie ultrasonograficzne i elastograficzne wątroby (patrz punkt 4.2). Po podaniu produktu leczniczego Hemgenix należy ściśle monitorować aktywność transaminaz, np. raz w tygodniu przez co najmniej 3 miesiące. W przypadku, jeśli u pacjenta wystąpi zwiększony poziom aktywności ALT, powyżej górnej granicy normy lub do dwukrotności wartości wyjściowych, należy rozważyć podawanie kortykosteroidów w stopniowo malejących dawkach, wraz z określeniem aktywności ludzkiego czynnika IX (patrz punkt 4.4 "Monitorowanie czynności wątroby i czynnika IX"). Zaleca się regularne monitorowanie transaminaz u wszystkich pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, aż do powrotu wartości wyjściowych.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania etranakogenem dezaparwowemu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z marskością wątroby, ciężkim włóknieniem wątroby (np. sugerującym lub równoważnym poziomowi 3 skali METAVIR [Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis] lub wynikiem elastografii wątroby (FibroScan) ≥ 9 kPa) lub niekontrolowanym zapaleniem wątroby typu B i C (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Oznaczanie czynnika IX

Wyniki badań aktywności czynnika IX są niższe, jeśli są mierzone za pomocą testu z substratem chromogennym (chromogenic substrate assay - CSA) w porównaniu z jednoetapowym testem krzepnięcia (one-stage clotting assay - OSA).

W badaniach klinicznych po podaniu dawki poziom aktywności czynnika IX mierzony za pomocą CSA dawał niższe wartości ze średnim stosunkiem aktywności czynnika IX w badaniu CSA do OSA w zakresie od 0,408 do 0,547 (patrz punkt 5.1).

Monitorowanie czynności wątroby i czynnika IX

W ciągu pierwszych 3 miesięcy po podaniu produktu leczniczego Hemgenix celem monitorowania czynności wątroby i czynnika IX jest wykrywanie wzrostu aktywności ALT, któremu może towarzyszyć spadek aktywności czynnika IX i może to wskazywać na konieczność rozpoczęcia leczenia kortykosteroidami (patrz punkty 4.2 i 4.8). Po 3 miesiącach od podania, monitorowanie czynności wątroby i czynnika IX ma na celu rutynową ocenę odpowiednio stanu zdrowia wątroby oraz ryzyka krwawienia.

Przed podaniem produktu leczniczego Hemgenix należy uzyskać wyjściową ocenę stanu wątroby (testy czynności wątroby w ciągu 3 miesięcy oraz niedawną ocenę zwłóknienia przy użyciu metod obrazowania, takich jak badanie ultrasonograficzne i elastograficzne, lub badania laboratoryjne w okresie 6 miesięcy). Należy wziąć pod uwagę uzyskanie co najmniej dwóch pomiarów ALT przed podaniem produktu leczniczego lub użyć średniej przed pomiarami ALT (na przykład w ciągu 4 miesięcy) w celu

ustalenia wyjściowej wartości ALT u pacjenta. Zaleca się przeprowadzenie oceny czynności wątroby poprzez wielospecjalistyczną ocenę z udziałem hepatologa, w celu jak najlepszego dostosowania monitorowania do stanu zdrowia danego pacjenta.

Zaleca się (w miarę możliwości) stosowanie tych samych badań laboratoryjnych wątroby w stanie wyjściowym i do monitorowania w czasie, zwłaszcza w okresie podejmowania decyzji o leczeniu kortykosteroidami, aby zminimalizować wpływ zmienności między laboratoriami.

Po podaniu produktu leczniczego należy monitorować poziom aktywności ALT i czynnika IX pacjenta zgodnie z Tabelą 1. Aby ułatwić interpretację wyników dotyczących ALT, jednocześnie z ALT powinno się monitorować poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST) oraz kinazy fosfokreatynowej (CPK), aby móc wykluczyć inne przyczyny podwyższonej aktywności ALT (w tym stosowanie potencjalnie hepatotoksycznych produktów leczniczych lub innych środków hepatotoksycznych, spożywanie alkoholu lub intensywny wysiłek fizyczny). W związku z podwyższeniem aktywności ALT u pacjenta może być wskazane leczenie kortykosteroidami (patrz Leczenie kortykosteroidami). W trakcie zmniejszania dawki kortykosteroidów zalecane jest monitorowanie cotygodniowe z uwzględnieniem wskazań klinicznych.

Należy dopilnować, aby pacjent mógł być często monitorowany pod kątem wyników badań laboratoryjnych czynności wątroby i aktywności czynnika IX po podaniu leku.

Tabela 1: Monitorowanie czynności wątroby i aktywności czynnika IX

	Pomiary	Harmonogram	Częstość monitorowania^a
Przed podaniem	Testy czynności wątroby	W ciągu 3 miesięcy przed infuzją	Ocena wyjściowa
	Niedawna ocena zwłóknienia wątroby	W ciągu 6 miesięcy przed infuzją	
Po podaniu	Aktywność ALT i czynnika IX ^b	Pierwsze 3 miesiące	Co tydzień
		Pomiędzy 4 a 12 miesiącem (1 rok)	Co 3 miesiące
		2 rok	- Co 6 miesięcy u pacjentów, u których poziom aktywności czynnika IX wynosi > 5 IU/dL (patrz Oznaczanie czynnika IX) - Należy rozważyć częstsze monitorowanie pacjentów z poziomem aktywności czynnika IX ≤ 5 IU/dL oraz wziąć pod uwagę wahania poziomów czynnika IX i występowanie krwawień
		Po 2 roku	- Co 12 miesięcy u pacjentów, u których poziom aktywności czynnika IX wynosi > 5 IU/dL (patrz Oznaczanie czynnika IX) - Należy rozważyć częstsze monitorowanie pacjentów z

			poziomem aktywności czynnika IX ≤ 5 IU/dL oraz wziąć pod uwagę wahania poziomów czynnika IX i występowanie krwawień
--	--	--	--

^a W trakcie zmniejszania dawki kortykosteroidów zalecane jest monitorowanie cotygodniowe lub zgodne ze wskazaniami klinicznymi. W indywidualnych przypadkach może być również konieczna modyfikacja częstości monitorowania.

^b Monitorowaniu ALT powinno towarzyszyć monitorowanie AST oraz CPK, w celu wykluczenia innych przyczyn podwyższonej aktywności ALT (w tym leków lub środków potencjalnie hepatotoksycznych, spożywania alkoholu lub intensywnego wysiłku fizycznego).

Jeżeli pacjent wróci do profilaktycznego stosowania koncentratów czynnika IX/leków przeciwkrociwotocznych w celu kontroli krzepiwości, należy rozważyć monitorowanie i leczenie zgodnie z instrukcjami dotyczącymi tych leków. Coroczna kontrola stanu zdrowia powinna obejmować testy czynności wątroby.

Schemat leczenia kortykosteroidami

Po podaniu etranakogenu dezaparwoweku pojawi się odpowiedź immunologiczna na białko kapsydu AAV5. W niektórych przypadkach może to prowadzić do zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych (hipertransaminazemii) (patrz wyżej i punkt 4.8). W przypadku podwyższonego poziomu aktywności ALT u pacjenta powyżej górnej granicy normy lub podwojenia wartości wyjściowej w ciągu pierwszych 3 miesięcy po podaniu dawki, należy rozważyć leczenie kortykosteroidami w celu stłumienia odpowiedzi immunologicznej, np. rozpoczynając od doustnego podawania 60 mg/dobę prednizolonu lub prednizonu (patrz Tabela 2).

Ponadto zaleca się weryfikację możliwych innych przyczyn podwyższenia aktywności ALT, w tym wpływu produktów leczniczych lub środków potencjalnie hepatotoksycznych, spożywania alkoholu lub intensywnego wysiłku fizycznego. Należy wziąć pod uwagę ponowne oznaczenie poziomu aktywności ALT w ciągu 24 do 48 godzin, jeśli jest to wskazane klinicznie i przeprowadzenie dodatkowych testów w celu wykluczenia innych możliwych przyczyn.

Tabela 2. Zalecane leczenie prednizolonem w odpowiedzi na podwyższony poziom ALT:

Okres	Doustna dawka prednizolonu (mg/dzień)*
1 tydzień	60
2 tydzień	40
3 tydzień	30
4 tydzień	30
Dawka podtrzymująca do czasu powrotu poziomu ALT do poziomu wyjściowego	20
Zmniejszanie dawki po osiągnięciu poziomu wyjściowego	Zmniejszenie dawki dobowej o 5 mg/tydzień

*Można również stosować produkty lecznicze odpowiadające terapeutycznie prednizolonowi. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub przeciwwskazań do stosowania prednizolonu należy również wziąć pod uwagę zastosowanie skojarzonego schematu immunosupresyjnego lub zastosowanie innej terapii immunosupresyjnej (patrz punkt 4.5). Zaleca się przeprowadzenie oceny czynności wątroby poprzez wielospecjalistyczną ocenę z udziałem hepatologa, w celu jak najlepszego dostosowania monitorowania do stanu zdrowia danego pacjenta.

Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych

Z powodu wrodzonego niedoboru kaskady krzepnięcia u pacjentów z hemofilią B w porównaniu do całej populacji, występuje mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych (np. zator płucny lub zakrzepica żył głębokich). Łagodzenie objawów hemofilii B poprzez przywrócenie aktywności czynnika IX może narazić pacjentów na potencjalne ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, które obserwuje się w całej populacji osób bez hemofilii.

U pacjentów z hemofilią B, z występującymi w wywiadzie czynnikami ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, takimi jak choroby układu krążenia lub choroby kardiometaboliczne, miażdżyca, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, podeszły wiek, potencjalne ryzyko trombotyczności może być większe.

Nie odnotowano w badaniach klinicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych związanych z leczeniem etranakogenem dezaparwoweku (patrz punkt 5.1). Ponadto nie zaobserwowano większych niż fizjologiczne poziomów aktywności czynnika IX.

Antykoncepcja w związku z wydalaniem transgenu DNA w nasieniu

Pacjentów płci męskiej należy poinformować o konieczności stosowania przez nich i przez ich partnerki w wieku rozrodczym środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.6).

Transfuzja krwi, transplantacja organów, tkanek i komórek

Pacjenci leczeni produktem Hemgenix nie mogą oddawać krwi oraz narządów, tkanek i komórek do przeszczepu. Informacje te znajdują się w Karcie Pacjenta, którą pacjent powinien otrzymać po zakończeniu leczenia.

Pacjenci z obniżoną odpornością

Do badania klinicznego nie włączono pacjentów o obniżonej odporności, w tym pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu w ciągu 30 dni przed podaniem infuzji etranakogenu dezaparwoweku. Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego u tych pacjentów. Stosowanie produktu u pacjentów o obniżonej odporności opiera się na ocenie wykwalifikowanego personelu medycznego, z uwzględnieniem ogólnego stanu zdrowia pacjenta i możliwości stosowania kortykosteroidów po leczeniu etranakogenem dezaparwoweku.

Pacjenci zakażeni wirusem HIV

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące pacjentów z kontrolowanym zakażeniem wirusem HIV leczonych etranakogenem dezaparwowekek (patrz punkt 4.2 i 5.1).

W badaniach klinicznych z etranakogenu dezaparwowekek nie zostało ustalone bezpieczeństwo i skuteczność u pacjentów z zakażeniem HIV niekontrolowanym za pomocą terapii przeciwwirusowej, na co wskazuje liczba CD4+ $\leq 200/\mu\text{L}$ (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z aktywnymi lub niekontrolowanymi zakażeniami przewlekłymi

Brak doświadczenia klinicznego w podawaniu etranakogenu dezaparwowekek pacjentom z ostrymi zakażeniami (takimi jak ostre zakażenia układu oddechowego lub ostre zapalenie wątroby) lub niekontrolowanymi zakażeniami przewlekłymi (takimi jak czynne przewlekłe zapalenie wątroby typu B). Istnieje obawa, że takie ostre lub niekontrolowane zakażenia mogą wpływać na działanie produktu leczniczego Hemgenix i zmniejszać jego skuteczność i (lub) powodować działania niepożądane. Dlatego produkt leczniczy Hemgenix jest przeciwwskazany u pacjentów z tego rodzaju zakażeniami (patrz punkt 4.3). Jeżeli występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe ostrych lub niekontrolowanych przewlekłych aktywnych zakażeń, leczenie produktem leczniczym Hemgenix należy odłożyć do czasu wyleczenia zakażenia lub do momentu, aż zakażenie będzie dobrze kontrolowane.

Pacjenci z inhibitorami czynnika IX, monitorowanie rozwoju inhibitora czynnika IX

Brak doświadczenia klinicznego w podawaniu etranakogenu dezaparwowekek pacjentom, u których występują lub występowały inhibitory czynnika IX. Nie wiadomo, czy i w jakim stopniu takie występujące inhibitory czynnika IX w wywiadzie mogą wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność

produktu leczniczego Hemgenix. Leczenie produktem leczniczym Hemgenix pacjentów z inhibitorami czynnika IX w wywiadzie nie jest wskazane (patrz punkt 4.1).

W badaniach klinicznych z etranakogenem dezaparwówek u pacjentów nie występowały inhibitory czynnika IX na poziomie wyjściowym, również nie zaobserwowano powstania inhibitorów po zakończeniu leczenia etranakogenem dezaparwówek (patrz punkt 5.1).

Po podaniu produktu leczniczego Hemgenix pacjentów należy monitorować pod kątem powstawania inhibitorów czynnika IX poprzez właściwą obserwację kliniczną i badania laboratoryjne

Stosowanie koncentratów czynnika IX lub leków przeciwkrwotocznych po leczeniu etranakogenem dezaparwóweku

Po podaniu etranakogenu dezaparwóweku:

- Należy stosować koncentraty czynnika IX/leki przeciwkrwotoczne w przypadku zabiegów inwazyjnych, zabiegów chirurgicznych, urazów lub krwotoków zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania w hemofilii i w oparciu o aktualne poziomy aktywności czynnika IX u pacjenta.
- Jeśli poziom aktywności czynnika IX u pacjenta utrzymuje się na stałe poniżej 5 IU/dL oraz pacjent miał nawracające epizody samoistnego krwawienia, lekarze powinni rozważyć stosowanie koncentratów czynnika IX w celu zminimalizowania takich epizodów, zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia hemofilii. Docelowe stawy należy leczyć zgodnie z odpowiednimi wytycznymi leczenia.

Powtórne leczenie i wpływ na inne terapie z użyciem AAV

Nie wiadomo jeszcze, czy i na jakich warunkach można powtarzać terapię produktem Hemgenix i do jakiego stopnia reakcje krzyżowe pomiędzy przeciwciałami mogą wchodzić w interakcje z kapsydami wektorów AAV stosowanymi w ramach innych terapii genowych, a tym samym wpływać na ich skuteczność (patrz punkt 4.4 powyżej).

Ryzyko rozwoju nowotworu wskutek integracji wektora

W badaniach klinicznych analiza miejsca integracji została przeprowadzona na próbkach wątroby u jednego pacjenta leczonego produktem leczniczym Hemgenix. Próbkę została pobrana rok po podaniu leku. We wszystkich próbkach zaobserwowano integrację wektora do ludzkiego DNA genomowego. Istotność kliniczna poszczególnych zdarzeń integracji nie jest jak dotąd znana, jednak uznaje się, że pojedyncze zdarzenia integracji mogą przyczyniać się do ryzyka rozwoju nowotworu.

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano nowotworów złośliwych w związku z leczeniem etranakogenem dezaparwóweku (patrz punkty 5.1 i 5.3). W przypadku wystąpienia nowotworu złośliwego, należy skontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym w celu uzyskania instrukcji pobierania od pacjenta próbek do badania potencjalnej integracji wektora i analizy miejsca integracji.

Zaleca się, aby pacjenci z potwierdzonymi w wywiadzie czynnikami ryzyka raka wątrobokomórkowego (takimi jak zwłóknienie wątroby, zapalenie wątroby typu C lub B, niealkoholowa choroba tłuszczowa wątroby) zostali poddani regularnym przesiewowym badaniom ultrasonograficznym wątroby i byli regularnie monitorowani pod kątem podwyższonego poziomu alfa-fetoproteiny (AFP) (np. co roku) przez co najmniej 5 lat po podaniu produktu leczniczego Hemgenix (patrz także punkt 4.3).

Długoterminowe badanie kontrolne

Pacjenci powinni zostać włączeni do programu monitorowania pacjentów z hemofilią przez 15 lat po podaniu produktu leczniczego Hemgenix, aby potwierdzić długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczność stosowania tej terapii genowej.

Zawartość sodu i potasu

Produkt leczniczy zawiera 35,2 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 1,8 % zalecanej przez WHO maksymalnej, 2-gramowej dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Ten produkt leczniczy zawiera potas, mniej niż 1 mmol (39 mg) na fiolkę, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od potasu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przed podaniem etranakogenu dezaparwoweку należy dokonać przeglądu produktów leczniczych stosowanych przez pacjenta w celu ustalenia, czy nie należy zmodyfikować ich dawkowania, aby zapobiec spodziewanym interakcjom opisanym w tym punkcie.

Po podaniu etranakogenu dezaparwoweку należy monitorować przyjmowane przez pacjenta leki towarzyszące, zwłaszcza w trakcie pierwszego roku i ocenić ewentualną konieczność zmiany produktów leczniczych towarzyszących w oparciu o stan wątroby pacjenta i możliwe ryzyko. Po rozpoczęciu leczenia nowym lekiem zaleca się ściśle monitorowanie poziomów aktywności ALT i czynnika IX (np. co tydzień lub co 2 tygodnie przez pierwszy miesiąc) w celu oceny potencjalnego wpływu na oba parametry.

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji *in vivo*.

Produkty lecznicze lub substancje hepatotoksyczne

Doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów przyjmujących leki o działaniu toksycznym na wątrobę lub spożywających substancje o takim działaniu jest ograniczone. Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności etranakogenu dezaparwoweку w tych okolicznościach (patrz punkt 4.4).

Przed podaniem etranakogenu dezaparwoweку pacjentom przyjmującym produkty lecznicze o możliwym działaniu toksycznym na wątrobę lub spożywającym inne środki o takim działaniu (w tym alkohol, preparaty ziołowe lub suplementy diety o możliwym działaniu toksycznym na wątrobę) oraz przed podjęciem decyzji co do dopuszczalności tego rodzaju środków po leczeniu etranakogenu dezaparwoweку, lekarze powinni wziąć pod uwagę, że mogą one obniżać skuteczność leczenia i zwiększać ryzyko wystąpienia cięższych reakcji ze strony wątroby, zwłaszcza w pierwszym roku po podaniu etranakogenu dezaparwoweку (patrz punkt 4.4).

Interakcje ze środkami, które mogą zmniejszać lub zwiększać stężenia kortykosteroidów w osoczu

Środki, które mogą obniżać lub zwiększać stężenie kortykosteroidów w osoczu (np. środki będące induktorami lub inhibitorami cytochromu P450 3A4) mogą obniżać skuteczność schematu leczenia kortykosteroidami lub nasilać ich działania niepożądane (patrz punkt 4.4).

Szczepienia

Przed infuzją etranakogenu dezaparwoweку należy upewnić się, że szczepienia pacjenta są aktualne. Harmonogram szczepień pacjenta może wymagać dostosowania, aby uwzględnić towarzyszące leczenie immunomodulacyjne (patrz punkt 4.4). W trakcie leczenia immunomodulacyjnego pacjentom nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Nie przeprowadzono dedykowanych badań na zwierzętach w zakresie płodności i rozwoju embrionalno-płodowego sprawdzających, czy stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym i w okresie ciąży może być szkodliwe dla noworodka (teoretyczne ryzyko integracji wektora wirusa w komórkach płodu wskutek

transmisji pionowej). Ponadto, nie ma dostępnych danych dotyczących zalecanego, określonego czasu trwania stosowania środków antykoncepcyjnych u kobiet w wieku rozrodczym. Dlatego produkt leczniczy Hemgenix nie jest zalecany dla kobiet w wieku rozrodczym.

Antykoncepcja po zastosowaniu leku u mężczyzn

W badaniach klinicznych po podaniu etranakogenu dezaparwoweku transgenicznego DNA był czasowo wykrywalny w nasieniu (patrz punkt 5.2).

Przez 12 miesięcy po podaniu etranakogenu dezaparwoweku leczeni pacjenci w wieku rozrodczym oraz ich partnerki w wieku rozrodczym muszą zapobiegać ciąży lub odłożyć plany związane z ciążą, stosując antykoncepcję barierową.

Mężczyźni leczeni produktem leczniczym Hemgenix nie mogą oddawać nasienia, aby zminimalizować potencjalne ryzyko ojcowskiego przeniesienia linii germinalnej (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego Hemgenix na reprodukcję u zwierząt.

Nie wiadomo, czy ten produkt leczniczy po podaniu kobiecie w ciąży może powodować uszkodzenie płodu oraz wpływać na zdolność reprodukcyjną. Produktu leczniczego Hemgenix nie należy stosować w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy etranakogenu dezaparwoweku przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Produkt leczniczy Hemgenix nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Wpływ na płodność samców był oceniany w badaniach na zwierzętach z udziałem myszy. Nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Infuzja etranakogenu dezaparwoweku wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na możliwe działania niepożądane, takie jak przejściowe zawroty głowy, zmęczenie i ból głowy, które wystąpiły krótko po podaniu etranakogenu dezaparwoweku, pacjentów należy poinformować o konieczności zachowania ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn aż do momentu, kiedy będą mieć pewność, że niniejszy produkt leczniczy nie wpływa na nich w sposób niekorzystny (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące w badaniach klinicznych działania niepożądane (adverse drug reactions - ADRs) na etranakogenu dezaparwoweku obejmowały ból głowy (bardzo często; 31,6 % pacjentów), podwyższony poziom ALT (bardzo często; 22,8% pacjentów), podwyższony poziom AST (bardzo często; 17,5 % pacjentów) i objawy grypopodobne (bardzo często; 14% pacjentów).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 3 przedstawiono przegląd działań niepożądanych z badań klinicznych z etranakogenu dezaparwoweku u 57 pacjentów. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z konwencją MedDRA Klasyfikacją Układów i Narządów i częstością. Częstości ich występowania skategoryzowano poniżej:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej kategorii częstości działań niepożądanych jest przedstawiona w kolejności zmniejszającej się częstości.

Tabela 3. Działania niepożądane etranakogenu dezaparwoweku w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość przeliczana na pacjenta
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Badania diagnostyczne	Objawy grypopochodne	Bardzo często
	Zmęczenie, złe samopoczucie	Często
	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności białka C-reaktywnego	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją (nadwrażliwość, reakcja w miejscu infuzji, zawroty głowy, świąd oka, uderzenia gorąca, ból w nadbrzuszu, pokrzywka, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, gorączka)	Bardzo często*

* Częstość wynika z zebranych reakcji związanych z infuzją o podobnych objawach medycznych. Pojedyncze reakcje związane z infuzją występowały często u 1 do 2 osób (częstość występowania 1,8 do 3,5%).

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych czynności wątroby

Tabela 4 zawiera opis nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych czynności wątroby po podaniu produktu leczniczego Hemgenix. Wyższe poziomy ALT są dodatkowo scharakteryzowane, ponieważ może im towarzyszyć spadek aktywności czynnika IX i może to wskazywać na konieczność rozpoczęcia leczenia kortykosteroidami (patrz punkt 4.4).

Tabela 4. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych czynności wątroby u pacjentów otrzymujących 6×10^{13} gc/kg produktu leczniczego Hemgenix w badaniach klinicznych

Wzrost wartości parametrów laboratoryjnych ^a	Liczba pacjentów (%) N=57
Podwyższenie poziomu ALT > GGN	23 (40.4%)
> GGN – $3,0 \times \text{GGN}^b$	21 (36,8%)
> $3,0 - 5,0 \times \text{GGN}^c$	1 (1,8%)
> $5,0 - 20,0 \times \text{GGN}^d$	1 (1,8%)
Podwyższenie poziomu AST > GGN	24 (42.1%)
> GGN – $3,0 \times \text{GGN}^b$	18 (35,1%)
> $3,0 - 5,0 \times \text{GGN}^c$	4 (7,0%)
Podwyższenie poziomu bilirubiny > GGN	14 (24.6%)
> GGN – $1,5 \times \text{GGN}^b$	14 (24,6%)

Skróty: GGN = Górna Granica Normy; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Wspólne kryteria terminologiczne dla działań niepożądanych)

^a Przedstawiono najwyższe wartości stopni CTCAE po podaniu dawki

^b Nie wszyscy pacjenci z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych > GGN osiągnęli stopień 1 wg CTCAE z powodu podwyższonych poziomów wyjściowych

^c CTCAE stopień 1

^d CTCAE stopień 2

^e CTCAE stopień 3

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje na infuzję

W badaniach klinicznych z etranakogenem dezaparwoweku reakcje związane z infuzją o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego obserwowano u 7/57 (12,3%) pacjentów. Infuzję przerwano tymczasowo u 3 pacjentów i po podaniu leków przeciwhistaminowych i (lub) kortykosteroidów wznowiono z mniejszą szybkością. U jednego pacjenta infuzję przerwano i nie wznowiono (patrz punkt 5.1).

Hipertransaminazemia o podłożu immunologicznym

W badaniach klinicznych działania niepożądane związane z leczeniem, polegające na zwiększeniu aktywności ALT, wystąpiły u 13/57 (22,8%) pacjentów. Początek wzrostu aktywności ALT wahał się od 22 do 787 dnia po podaniu dawki. Dziewięciu ze 13 pacjentów z podwyższoną aktywnością ALT otrzymało kortykosteroidy w dawkach malejących. Średni czas trwania leczenia kortykosteroidami u tych pacjentów wynosił 81,4 dni. U dziewięciu z 13 pacjentów z podwyższoną aktywnością ALT wystąpiła również podwyższona aktywność AST. Wszystkie działania niepożądane dotyczące podwyższonej aktywności ALT po podaniu produktu nie były poważne i ustąpiły w ciągu 3 do 127 dni.

Immunogenność

W badaniach klinicznych z etranakogenem dezaparwoweku nie obserwowano rozwoju inhibitora czynnika IX.

U wszystkich pacjentów leczonych etranakogenem dezaparwowekek obserwowano oczekiwaną trwałą humoralną odpowiedź immunologiczną na podany we wlewie kapsyd AAV5. Poziomy przeciwciał przeciwko AAV5 wzrosły powyżej górnej granicy oznaczalności tak jak oznaczanie przy użyciu testu z badania klinicznego do 3 tygodni po podaniu dawki i pozostały podwyższone powyżej górnej granicy oznaczalności przez 24 miesiące po podaniu dawki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących przedawkowania etranakogenu dezaparwowekek.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Czynniki krzepnięcia krwi, kod ATC: B02BD16

Mechanizm działania

Etranakogen dezaparwowekek jest produktem terapii genowej zaprojektowanym w celu wprowadzenia do hepatocytów kopii sekwencji DNA kodującej ludzki czynnik IX dla wyeliminowania pierwotnej przyczyny choroby - hemofilii B. Etranakogen dezaparwowekek składa się z kodonowo zoptymalizowanej sekwencji kodującej DNA zmutowanego wariantu Padwa ludzkiego czynnika IX

(hFIXco-Padwa), pod kontrolą specyficznego dla wątroby promotora LP1, zamkniętego w niereplikującym się rekombinowanym adeno-asocjowanym wektorze wirusowym serotypu 5 (AAV5) (patrz punkt 2.1).

Po pojedynczej infuzji dożylniej etranakogenu dezaparwowego preferencyjnie dociera do komórek wątroby, gdzie DNA wektora znajduje się wyłącznie w postaci episomalnej (patrz punkt 5.3 poniżej).

Po transdukcji etranakogenu dezaparwowego kieruje długoterminową, specyficzną dla wątroby ekspresją białka czynnika IX-Padwa. W rezultacie, etranakogenu dezaparwowego częściowo lub całkowicie łagodzi niedobór aktywności prokoagulacyjnej krążącego czynnika IX u pacjentów z hemofilią B.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo i skuteczność etranakogenu dezaparwowego oceniano w 2 prospektywnych, otwartych badaniach bez grupy kontrolnej, przy podaniu pojedynczej dawki; badanie fazy 2b przeprowadzono w USA, a badanie fazy 3 przeprowadzono jako międzynarodowe w USA, Wielkiej Brytanii i UE. Do obu badań włączono dorosłych pacjentów płci męskiej (zakres masy ciała: od 58 do 169 kg) z umiarkowaną lub ciężką hemofilią B ($\leq 2\%$ aktywności czynnika IX; N=3 w fazie 2b i N=54 w fazie 3), którzy otrzymali pojedynczą dożylną dawkę 2×10^{13} gc/kg masy ciała etranakogenu dezaparwowego i zostali włączeni do długoterminowego badania kontrolnego trwającego 5 lat.

W głównym badaniu fazy 3, łącznie N=54 pacjentów płci męskiej w wieku od 19 do 75 lat w momencie rejestracji (n=47 ≥ 18 i < 65 lat; n=7 ≥ 65 lat) z umiarkowaną lub ciężką hemofilią B ukończyło ≥ 6 -miesięczną obserwacyjną fazę wprowadzającą ze standardową, rutynową profilaktyką czynnika IX, po której pacjenci otrzymali pojedynczą dożylną dawkę etranakogenu dezaparwowego. Wizyty kontrolne po leczeniu odbywały się regularnie, a 53/54 pacjentów ukończyło co najmniej 18 miesięcy badania kontrolnego. Jeden pacjent, w wieku 75 lat zmarł podczas badania przesiewowego z powodu wstrząsu kardiogenego w 15 miesiącu po podaniu dawki, przy czym potwierdzono, że zdarzenie to nie było związane z leczeniem. Pozostałych 53/54 pacjentów kontynuuje badanie kontrolne przez 5 lat po podaniu dawki. Spośród nich 1 pacjent otrzymał częściową dawkę (10%) etranakogenu dezaparwowego z powodu reakcji na infuzję. Wszyscy pacjenci podlegali profilaktycznej terapii zastępczej czynnikiem IX przed podaniem dawki etranakogenu dezaparwowego. Istniejące wcześniej neutralizujące przeciwciała przeciwko AAV5 były obecne u 21/54 (38,9%) pacjentów na początku leczenia.

Celem pierwszorzędowym skuteczności w badaniu fazy 3 była ocena zmniejszenia rocznego wskaźnika krwawień (ABR) w okresie od 7 do 18 miesięcy po podaniu leku, tj. po ustaleniu stabilnej ekspresji czynnika IX do 6 miesięcy po podaniu leku, w porównaniu z obserwacyjną fazą wprowadzającą. W tym celu uwzględniono wszystkie epizody krwawienia, niezależnie od oceny badacza. Wyniki wykazały wyższą skuteczność etranakogenu dezaparwowego w stosunku do stałej rutynowej profilaktyki czynnikiem IX (patrz Tabela 5).

Tabela 5. Zdarzenia krwawienia i roczne wskaźniki krwawienia

Ilość	≥ 6 -miesięcy okresu wprowadzającego FAS (N=54)	7-18 miesięcy po podaniu dawki FAS (N=54)	≥ 6 -miesięcy okresu wprowadzającego (N=53) ^{***}	7-18 miesięcy po podaniu dawki (N=53) ^{***}
Liczba pacjentów z krwawieniami	40 (74,1%)	20 (37,0%)	40 (75,5%)	19 (35,8%)
Liczba pacjentów bez krwawień	14 (25,9%)	34 (63,0%)	13 (24,5%)	34 (64,2%)
Liczba jakichkolwiek krwawień	136	54	136	49
Liczba osobo/lat u których wystąpiły zdarzenia krwotoczne	33,12	49,78		
Skorygowany* ABR** (95% CI) dla jakichkolwiek krwawień	4,19 (3,22, 5,45)	1,51 (0,81, 2,82)	3,89 (2,93, 5,16)	1,07 (0,63, 1,82)

ABR zmniejszony (od okresu wprowadzającego do końca leczenia) 2-stronna 95% Wald CI 1-stronne prawdopodobieństwo testowe****	-	64% (36%, 80%) 0,0002		72% (57%, 83%) p<0,0001
Liczba pacjentów z ciężkim krwawieniami	10 (18,5%)	7 (13%)	-	-
Liczba pacjentów z bardzo ciężkimi krwawieniami	3 (5,6%)	2 (3,7%)	-	-
Skorygowany ABR dla spontanicznych krwawień 1-stronne prawdopodobieństwo testowe	1,52	0,44 p=0,0034	-	-
Skorygowany ABR dla krwawień stawów 1-stronne prawdopodobieństwo testowe	2,35	0,51 p<0,0001	-	-
Skorygowany ABR dla krwawień w wyniku urazów 1-stronne prawdopodobieństwo testowe	2,09	0,62 p<0,0001	-	-

Skróty: ABR = annualised bleeding rate – roczny wskaźnik krwawień; FAS = Full Analysis Set tj. Pełna Analiza obejmująca wszystkich 54 pacjentów, którym podano lek; CI = confidence interval, tj. przedział ufności

*Skorygowany ABR: Skorygowany wskaźnik ABR i porównanie wskaźnika ABR pomiędzy okresem wprowadzającym a okresem po podaniu leku oszacowany na podstawie modelu statystycznego. (np., na podstawie powtarzanych pomiarów uogólnionego równania szacowania modelu regresji dwumianowej ujemnej uwzględniającego połączony projekt badania z parametrem przesunięcia, aby uwzględnić różne okresy zbierania danych. Okres leczenia został włączony jako zmienna kategoryczna.)

**Wskaźnik ABR był oznaczany pomiędzy 7 a 18 miesiącem od infuzji etranakogenu dezaparwoweku, w tym okresie było możliwe przedstawienie ekspresji czynnika IX z transgenu na stałym poziomie.

*** Dane dotyczące populacji obejmują wszystkich pacjentów, którym podano dawkę, z wyjątkiem jednego pacjenta z istniejącym w wywiadzie neutralizującym mianem przeciwciał przeciwko AAV5 wynoszącym 1:3212 (przebadanym przy użyciu testu klinicznego, równoważnym mianu 1:4417 w oparciu o test na przeciwciała neutralizujące anty-AAV5 o rozszerzonym zakresie pomiarowym), który nie odpowiedział na leczenie, tj. nie wykazał ekspresji i aktywności czynnika IX po podaniu dawki.

**** 1-stronne prawdopodobieństwo testowe $\leq 0,025$ po leczeniu/ w okresie wprowadzającym <1 uznawano za istotne statystycznie.

Po podaniu pojedynczej dawki etranakogenu dezaparwoweku obserwowano klinicznie istotne zwiększenie aktywności czynnika IX, badanego za pomocą jednoetapowego testu (opartego na aPTT - activated partial thromboplastin time, tj. czas częściowej tromboplastyny po aktywacji) (patrz Tabela 6). Aktywność czynnika IX mierzono również za pomocą metody chromogennej, a wyniki były niższe w porównaniu z wynikami testu jednoetapowego (opartego na aPTT), przy czym średni stosunek aktywności czynnika IX mierzonego metodą chromogenną do aktywności czynnika IX mierzonego metodą jednostopniową wynosił od 0,408 do 0,547 w okresie od 6 do 24 miesiąca po podaniu dawki.

Tabela 6. Niezanieczyszczona² aktywność czynnika IX po 6, 12, 18 i 24 miesiącach (FAS; badanie jednoetapowe (oparte na aPTT))

	Okres wprowa- dzający¹ (N=54)²	6 miesięcy po podaniu dawki (N=51)²	12 miesięcy po podaniu dawki (N=50)²	18 miesięcy po podaniu dawki (N=50)²	24 miesiące po podaniu dawki (N=50)²
Średnia % (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)
Zmiana w stosunku do stanu wprowadzają- cego Metoda najmniejszych kwadratów (LS) Średnia (SE) ³ 95% CI 1-stronne prawdopodobie ństwo testowe ⁴	n/d	36,18 (2,432) 31;41, 40,95 p<0,0001	38,81 (2,442) 34,01, 43,60 p<0,0001	34,31 (2,444) 29,52, 39,11 p<0,0001	34,13 (2,325) 29,57, 38,69 p<0,0001

Skróty: aPTT = aPTT -activated partial thromboplastin time, tj. czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; CI = confidence interval, tj. przedział ufności; FAS = Full Analysis Set tj. Pełna Analiza obejmująca wszystkich 54 pacjentów, którym podano lek; LS = least squares – metoda najmniejszych kwadratów; max = maximum; min = minimum; n/d -nie dotyczy; SD = standard deviation, tj. odchylenie standardowe; SE = standard error, tj. błąd standardowy.

¹Okres wprowadzający: początkowy poziom aktywności czynnika IX został określony na podstawie stopnia nasilenia hemofilii B w wywiadzie, który udokumentowano w formularzu opisu przypadku.

Jeśli u uczestnika występował ciężki niedobór czynnika IX (poziom czynnika IX w osoczu <1%), wyjściowy poziom aktywności czynnika IX określano jako 1%. Jeśli u uczestnika występował umiarkowany ciężki niedobór czynnika IX (poziom czynnika IX w osoczu ≥1% i ≤2%), wyjściowy poziom aktywności czynnika IX określano jako 2%.

²Niezanieczyszczone: Wykluczono próbki krwi pobrane w ciągu 5 okresów półtrwania od zastosowania egzogennej czynnika IX. Zarówno data i czas zastosowania egzogennej czynnika IX, jak i pobierania próbek krwi były brane pod uwagę przy określaniu zanieczyszczenia. Pacjenci z zerowymi nieskażonymi kluczowymi wartościami laboratoryjnymi po leczeniu mieli przypisaną do tej analizy zmianę w stosunku do wartości wyjściowej równą zero, a ich wartości po zakończeniu leczenia były równe wartościom wyjściowym. Wartość początkowa czynnika IX została opisana na podstawie nasilenia hemofilii B u pacjentów w wywiadzie, udokumentowanego w formularzu opisu przypadku. Pełna analiza objęła 1 pacjenta, który otrzymał tylko 10% zaplanowanej dawki, 1 pacjenta, który zmarł w 15 miesiącu po podaniu dawki z powodu niezwiązanej choroby współistniejącej, 1 pacjenta z mianem 1:3212 istniejących przeciwciał neutralizujących przeciwko AAV5 (przebadanym przy użyciu testu klinicznego, równoważnym mianu 1:4417 w oparciu o test na przeciwciała neutralizujące anty-AAV5 o rozszerzonym zakresie pomiarowym), który nie odpowiedział na leczenie, oraz 1 pacjenta z zanieczyszczeniem egzogennej czynnikiem IX. W związku z tym dane dotyczące populacji obejmowały 54 do 50 pacjentów z nieskażonym pobieraniem próbek.

⁴1-stronne prawdopodobieństwo testowe ≤0.025 dla okresu po leczeniu powyżej wartości wyjściowej uznano za istotne statystycznie.

⁵Dla miesiąca 24 dane oparto na analizie ad-hoc, a prawdopodobieństwo testowe nie zostało skorygowane o krotność.

Początek ekspresji białka czynnika IX po podaniu leku był wykrywalny od pierwszego niezanieczyszczonego pomiaru w 3. tygodniu. Ogólnie rzecz biorąc, choć bardziej zmienny, profil kinetyczny białka czynnika IX w okresie po leczeniu wykazywał tendencję podobną do aktywności czynnika IX.

Analiza trwałości aktywności czynnika IX wykazała stabilne poziomy czynnika IX od 6 miesięcy do 24 miesięcy. Analiza trwałości wykazała podobny trend aktywności czynnika IX po podaniu leku dla etranakogenu dezaparwoweku, jak dla poprzedniej terapii genowej rAAV5-hFIX kodującej ludzki

czynnik IX typu dzikiego w poprzedzającym badaniu klinicznym, w którym wykazano stabilną aktywność czynnika IX po podaniu leku od 6 miesięcy do 5 lat (patrz punkt 5.3).

Podczas gdy u pacjentów z istniejącymi wcześniej neutralizującymi przeciwciałami przeciwko AAV5 obserwowano ogólnie niższą średnią aktywność czynnika IX, nie zidentyfikowano klinicznie znaczącej korelacji między istniejącym wcześniej mianem przeciwciał przeciwko AAV5 u pacjentów a aktywnością czynnika IX po 18 miesiącach od podania dawki (patrz Tabela 7). U 1 pacjenta, u którego miano przeciwciał przeciwko AAV5 wynosiło 1:3212 (przebadane przy użyciu testu klinicznego, równoważne mianu 1:4417 w oparciu o test na przeciwciała neutralizujące anty-AAV5 o rozszerzonym zakresie pomiarowym) w badaniu przesiewowym, nie zaobserwowano odpowiedzi na leczenie etranakogenem dezaparoweku, bez ekspresji i aktywności czynnika IX.

Tabela 7. Poziomy aktywności endogennego czynnika IX po podaniu leku u pacjentów z i bez istniejących wcześniej neutralizujących przeciwciał przeciwko AAV5 (FAS; test jednostopniowy (oparty na aPTT))

				Zmiana w stosunku do okresu wprowadzającego		
	Liczba pacjentów	Średnia aktywność czynnika IX (%) (SD)	Mediana aktywności czynnika IX (%) (min, max)	Średnia najmniejszych kwadratów (SE) [†]	95% CI	1-stronne prawdopodobieństwo testowe
Z istniejącymi wcześniej neutralizującymi przeciwciałami anty-AAV5						
Wyjściowo	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0, 2,0)	n/d	n/d	n/d
Miesiąc 6	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2, 90,4)	30,79 (3,827)	23,26, 38,32	<0,0001
Miesiąc 12	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5, 73,6)	31,59 (3,847)	24,02, 39,16	<0,0001
Miesiąc 18	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3, 57,9)	26,83 (3,854)	19,24, 34,41	<0,0001
Miesiąc 24	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1, 88,3)	28,35 (3,928)	20,62, 36,08	<0,0001
Bez istniejących wcześniej neutralizujących przeciwciałami anty-AAV5						
Wyjściowo	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0, 2,0)	n/d	n/d	n/d
Miesiąc 6	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4, 97,1)	39,46 (3,172)	33,23, 45,69	<0,0001
Miesiąc 12	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9, 113,0)	43,07 (3,176)	36,83, 49,31	<0,0001
Miesiąc 18	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5, 122,9)	38,72 (3,172)	32,49, 44,95	<0,0001
Miesiąc 24	33	38,55 (19,19)	35,40 (4,7, 99,2)	37,40 (2,933)	31,64, 43,16	<0,0001

Skróty: FAS = Full Analysis Set Full Analysis Set tj. Pełna Analiza obejmująca wszystkich 54 pacjentów, którym podano lek; aPTT = aPTT -activated partial thromboplastin time, tj. czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; CI = confidence interval; LS = least square, tj. przedział ufności; max = maximum; min = minimum; n/d = nie dotyczy; SD = standard deviation, tj. odchylenie standardowe; SE = standard error, tj. błąd standardowy.

[†]Średnia najmniejszych kwadratów (SE): średnia z powtarzanych pomiarów liniowego modelu mieszanego z wizytą jako kategorią zmienną.

Badanie wykazało również wyższość etranakogenu dezaparwoweku po 18 miesiącach od podania dawki w porównaniu z rutynową profilaktyką egzogennym czynnikiem IX w okresie wprowadzającym (patrz Tabela 8). ABR dla epizodów krwawienia leczonych czynnikiem IX w okresie od 7 do 18 miesięcy po podaniu dawki zmniejszył się o 77% (patrz Tabela 5).

Tabela 8. Roczne wskaźniki krwawień (ABR-Annualised Bleeding Rates) dla epizodów krwawień leczonych czynnikiem IX

	≥6-miesięczny okres wprowadzający FAS (N=54)	7-18 miesięcy po podaniu dawki FAS (N=54)
Liczba pacjentów z krwawieniami leczonymi czynnikiem IX	37/54 (68,5%)	15/54 (27,8%)
Liczba krwawień leczonych czynnikiem IX	118	30
Skorygowany ABR (95% CI) w przypadku krwawień leczonych czynnikiem IX	3,65 (2,82, 4,74)	0,84 (0,41, 1,73)
Współczynnik ABR dla krwawień leczonych czynnikiem IX (po leczeniu do okresu wprowadzającego) 2-stronny 95% Wald CI 1-stronne prawdopodobieństwo testowe	-	0,23 (0,12, 0,46) p<0,0001
Skorygowany ABR (95% CI) w przypadku samoistnych krwawień leczonych czynnikiem IX	1,34 (0,87, 2,06)	0,45 (0,15, 1,39)
Współczynnik ABR dla samoistnych krwawień leczonych czynnikiem IX (po leczeniu do okresu wprowadzającego) 2-stronny 95% Wald CI 1-stronne prawdopodobieństwo testowe	-	0,34 (0,11, 1,00) p= 0,0254
Skorygowany ABR (95% CI) dla krwawień do stawów leczonych czynnikiem IX	2,13 (1,58, 2,88)	0,44 (0,19, 1,00)
Współczynnik ABR dla krwawień do stawów leczonych czynnikiem IX (po leczeniu do okresu wprowadzającego) 2-stronny 95% Wald CI 1-stronne prawdopodobieństwo testowe	-	0,20 (0,09, 0,45) p<0,0001

Skróty: ABR -Annualised Bleeding Rates, tj. Roczny Wskaźnik Krwawień; FAS = Full Analysis Set tj. Pełna Analiza obejmująca wszystkich 54 pacjentów, którym podano lek; CI = przedział ufności

Średnie zużycie terapii zastępczej czynnikiem IX zmniejszyło się istotnie o 248 825,0 j.m./rok/pacjenta (98,42%; jednostronnie prawdopodobieństwo<0,0001) między 7 a 18 miesiącem oraz o 248 392,6 j.m./rok/pacjenta (96,52%; jednostronnie prawdopodobieństwo <0,0001) między 7 a 24 miesiącem po leczeniu etranakogenu dezaparwoweku w porównaniu ze standardową rutynową profilaktyką czynnika IX w okresie wprowadzającym. Od 21. dnia do 7. do 24. miesiący 52 z 54 (96,3%) leczonych pacjentów nie wymagało ciągłej rutynowej profilaktyki czynnikiem IX.

Ogólnie rzecz biorąc, podobne wyniki obserwowano po 24 miesiącach od podania dawki w badaniu fazy 3. Warto zauważyć, że u żadnego z pacjentów nie wykazano obecności neutralizujących inhibitorów czynnika IX pochodzącego z etranakogenu dezaparwoweku w ciągu 2 lat po podaniu dawki. Podobnie, żaden z 3 pacjentów włączonych do badania fazy 2b nie wykazał obecności inhibitorów neutralizujących w okresie 3 lat po podaniu dawki. Trzech pacjentów wykazało klinicznie istotny wzrost aktywności czynnika IX i przerwało rutynową profilaktykę zastępczą czynnikiem IX przez okres 3 lat po podaniu dawki.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Hemgenix w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu hemofilii B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie, metabolizm i eliminacja

Oczekuje się, że wytwarzane w wątrobie białko czynnika IX pochodzące z etranakogenu dezaparwoweku będzie przechodziło podobne szlaki dystrybucji i katabolityczne jak endogenne natywne białko czynnika IX u osób bez niedoboru czynnika IX (patrz punkt 5.1).

Farmakokinetyka kliniczna wydalania

Po podaniu etranakogenu dezaparwoweku farmakokinetykę wydalania określono przy użyciu badania wykorzystującego reakcję łańcuchową polimerazy (PCR) w celu wykrycia sekwencji DNA wektora odpowiednio w próbkach krwi i nasienia. Oznaczenie to jest wrażliwe na DNA transgeniczny, w tym fragmenty zdegradowanego DNA. Nie wskazuje ono, czy DNA jest obecny w kapsydzie wektora, w komórkach czy fazie ciekłej matrycy (np. osoczu krwi, nasieniu) ani czy obecny jest nieuszkodzony wektor.

W badaniu fazy 3, maksymalne stężenie wykrywanego DNA wektora po podaniu dawki obserwowano we krwi ($n = 53/54$) i nasieniu ($n = 42/54$) w medianie czasu (T_{max}) wynoszącej odpowiednio 4 godziny i 42 dni. Średnie szczytowe stężenia wynosiły odpowiednio $2,2 \times 10^{10}$ kopii/mL i $3,8 \times 10^5$ kopii/mL we krwi i w nasieniu. Po osiągnięciu maksimum w matrycy stężenie transgenicznego DNA stopniowo spada. Określenie „brak wydalania” zostało zdefiniowano u pacjentów, u których 3 kolejnych próbkach stężeniu DNA wektora występowało poniżej granicy wykrywalności ($<LOD$). Stosując tę definicję, łącznie 56% (30/54) pacjentów wykazywało brak wektora DNA we krwi i 69% (37/54) w nasieniu do 24 miesiąca. Mediana czasu do wydalania bez wektora wynosiła 52,3 tygodnia we krwi i 45,8 tygodni w nasieniu po 24 miesiącach od podania dawki. Kilku pacjentów nie zwróciło wymaganej liczby próbek krwi i nasienia w celu oceny stanu wydalania zgodnie z definicją. Biorąc pod uwagę wyniki wydalania uzyskane z dostępnych ostatnich 2 kolejnych próbek, zidentyfikowano łącznie 40/54 (74%) i 47/54 (87%) pacjentów, u których wystąpił brak wektora DNA odpowiednio we krwi i nasieniu po 24 miesiącach po podaniu leku.

Farmakokinetyka w populacjach specjalnych

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W badaniu fazy 3, większość ($n=45$) pacjentów miała prawidłową czynność nerek (klirens kreatyniny (CL_{Cr}) = ≥ 90 ml/min określony równaniem Cockcrofta-Gaulta), u 7 pacjentów występowały łagodne zaburzenia czynności nerek ($CL_{Cr} = 60$ do 89 ml/min), a 1 pacjent miał umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($CL_{Cr} = 30$ do 59 ml/min).

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w aktywności czynnika IX między tymi pacjentami.

Nie podano etranakogenu dezaparwoweku u pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{Cr} = 15$ do 29 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek ($CL_{Cr} < 15$ ml/min).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W badaniu fazy 3, u pacjentów z różnym stopniem stłuszczenia wątroby w fazie wstępnej nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w poziomie aktywności czynnika IX.

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i zaawansowanym włóknieniem (patrz punkt 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólna toksyczność

Rozpoczęto badania przedkliniczne z produktem terapii genowej wykorzystującym rekombinowany serotyp 5 wirusa związanego z adenowirusami (rAAV5) wykazujący ekspresję dzikiego typu ludzkiego czynnika krzepnięcia IX (rAAV5-hFIX). Etranakogen dezaparwoweku (rAAV5-hFIX-Padwa) został następnie opracowany z rAAV5-hFIX poprzez wprowadzenie zmiany o 2 nukleotydy w transgenie ludzkiego czynnika IX, tworząc w ten sposób naturalnie występujący wariant Padwa czynnika IX, który wykazuje znacznie zwiększoną aktywność (patrz punkt 5.1).

Poziom dawkowania, przy którym nie zaobserwowano działań niepożądanych (tj. The No Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL) wystąpił przy dawce 9×10^{13} gc/kg masy ciała u zwierząt z rzędu naczelnych, co stanowi około 5-krotne przekroczenie dawki etranakogenu dezaparwoweku u ludzi wynoszącej 2×10^{13} gc/kg masy ciała.

Biodystrybucję etranakogenu dezaparwoweku i jego poprzednika, terapii genowej ludzkiego czynnika IX typu dzikiego, oceniano u myszy i naczelnych po podaniu dożylnym. Potwierdzono zależną od dawki preferencyjną dystrybucję do wątroby zarówno dla wektorów, jak i ekspresji ich transgenów.

Genotoksyczność

Ryzyko genotoksyczne i reprodukcyjne oceniano przy pomocy rAAV5-hFIX. Analizę miejsca integracji w genomowym DNA gospodarza przeprowadzono na tkance wątroby myszy i naczelnych innych niż ludzie, którym wstrzyknięto rAAV5-hFIX w dawce do $2,3 \times 10^{14}$ gc/kg masy ciała, co odpowiada około 10-krotnie większej dawce niż dawka kliniczna w człowieku. Odzyskane sekwencje DNA wektora rAAV5-hFIX reprezentowały prawie wyłącznie formy episomalne, które nie były zintegrowane z DNA gospodarza. Pozostały niski poziom zintegrowanego DNA rAAV5-hFIX był rozmieszczony w całym genomie gospodarza bez preferowanej integracji w genach związanych z mediacją transformacji nowotworowej u ludzi (patrz punkt 4.4 Ryzyko rozwoju nowotworu w skutek integracji wektora).

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badania rakotwórczości przy użyciu etranakogenu dezaparwoweku.

Mimo że nie ma w pełni adekwatnych modeli zwierzęcych, które pozwoliłyby na określenie potencjału nowotworowego i rakotwórczego etranakogenu dezaparwoweku u ludzi, dane toksykologiczne nie wskazują na obawę o działanie nowotworowe.

Toksyczność reprodukcyjna i rozwojowa

Nie zostały przeprowadzone badania toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej z użyciem etranakogenu dezaparwoweku, w tym oceny płodów oraz płodności, ponieważ mężczyźni stanowili większość populacji leczonej produktem leczniczym Hemgenix. U myszy oceniano ryzyko transmisji germlinalnej po podaniu $2,3 \times 10^{14}$ gc/kg masy ciała rAAV5-hFIX, tj. dawki około 10-krotnie większej niż zalecana dla ludzi. Podawanie rAAV5-hFIX skutkowało wykrywalnym wektorem DNA w narządach rozrodczych i plemnikach samców. Jednak po kryciu tych myszy z samicami 6 dni po podaniu, nie wykryto DNA wektora rAAV5-hFIX w tkankach rozrodczych samic ani u potomstwa, co wskazuje na brak transmisji germlinalnej od ojca.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Polisorbat-20
Potasu chlorek
Potasu fosforan
Sodu chlorek
Sodu fosforan
Kwas solny (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po rozcieńczeniu

Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań (patrz punkt 6.6), produkt leczniczy Hemgenix należy przechowywać w temperaturze 15°C - 25°C w worku infuzyjnym, który zapewnia ochronę przed światłem. Jednak podanie pacjentowi dawki etranakogenu dezaparwoweku należy zakończyć w ciągu 24 godzin od przygotowania dawki. Stabilność po rozcieńczeniu ustalono dla worków infuzyjnych z kopolimeru polietylenu/polipropylenu (PE/PP), polichlorku winylu (PVC) zawierających roztwór chlorek sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Rozcieńczyć przez użyciem.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I o pojemności 10 mL z korkiem (guma chlorobutyłowa) i aluminiowym kapslem typu flip-off.

Fiolka o pojemności 10 ml zawiera produkt leczniczy Hemgenix.

Całkowita liczba fiolek w każdym gotowym opakowaniu jest podana na opakowaniu i odpowiada zapotrzebowaniu na dawkę dla indywidualnego pacjenta.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Lek zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie (GMO).

Podczas przygotowywania i podawania etranakogenu dezaparwoweku należy nosić środki ochrony indywidualnej, w tym rękawiczki, okulary ochronne, odzież i maski ochronne.

Przygotowanie etranakogenu dezaparwoweku przed podaniem

1. Stosować techniki aseptyczne podczas przygotowania i podawania etranakogenu dezaparwoweku.
2. Fiolkę(i) z etranakogenem dezaparwoweku należy stosować tylko raz (fiolka(i) jednorazowego użytku).
3. Należy sprawdzić wymaganą dawkę etranakogenu dezaparwoweku w oparciu o masę ciała pacjenta. Całkowita liczba fiolek w każdym gotowym opakowaniu odpowiada wymaganemu dawkowaniu dla każdego pacjenta w oparciu o masę ciała.
4. Przed podaniem etranakogenu dezaparwoweku należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%)
 - Pobrać obliczoną objętość dawki Hemgenix (w mL) z worka(-ów) infuzyjnego o pojemności 500 mL zawierającego 9 mg/mL (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań. Objętość do pobrania będzie się różnić w zależności od masy ciała pacjenta.
 - o W przypadku pacjentów o masie ciała <120 kg należy pobrać objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań odpowiadającą całkowitej dawce produktu leczniczego Hemgenix (w mL) z jednego worka infuzyjnego o pojemności 500 mL.
 - o W przypadku pacjentów o masie ciała ≥120 kg należy pobrać objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań odpowiadającą całkowitej dawce produktu Hemgenix (w mL) z dwóch worków infuzyjnych o pojemności 500 mL, pobierając połowę objętości z każdego z dwóch worków infuzyjnych o pojemności 500 mL
 - Dodać następnie wymaganą dawkę etranakogenu dezaparwoweku do worka (worków) infuzyjnego (infuzyjnych), aby całkowita objętość w każdym worku infuzyjnym wynosiła 500 mL.
5. Dodać dawkę produktu leczniczego Hemgenix bezpośrednio do roztworu chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań. Nie należy dodawać dawki Hemgenix do powietrza w worku infuzyjnym podczas rozcieńczania.
6. Delikatnie odwrócić worek (worki) infuzyjny co najmniej 3 razy, aby wymieszać roztwór i zapewnić równomierne rozprowadzenie rozcieńczonego produktu leczniczego.
7. Aby uniknąć pienienia
 - Nie należy wstrząsać fiolką (fiolkami) z etranakogenem dezaparwoweku i przygotowanym workiem (workami) do infuzji.
 - Nie należy używać igieł z filtrem podczas przygotowywania etranakogenu dezaparwoweku.
8. W celu zmniejszenia ryzyka rozlania i (lub) powstania aerozolu, worek (worki) infuzyjny należy dostarczyć podłączony do przewodów infuzyjnych wstępnie napełnionych sterylnym roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
9. Przewód infuzyjny wstępnie napełniony jałowym roztworem chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań należy przed użyciem podłączyć do głównego dostępu dożylnego również napełnionego jałowym roztworem chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań.
10. Do wstrzykiwań należy używać wyłącznie roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/mL (0,9%), ponieważ nie określono stabilności etranakogenu dezaparwoweku z innymi roztworami i rozcieńczalnikami.
11. Nie podawać rozcieńczonego roztworu etranakogenu dezaparwoweku przez ten sam wlew z żadnymi innymi produktami
12. Nie używać wkłucia centralnego ani portu.

Podanie

13. Rozcieńczony etranakogen dezaparwoweku należy obejrzeć przed podaniem. Rozcieńczony etranakogen dezaparwówek powinien być klarownym, bezbarwnym roztworem. Jeśli w worku infuzyjnym widoczne są cząstki stałe, zmętnienie lub odbarwienie, nie należy stosować etranakogenu dezaparwoweku.
14. Produkt po rozcieńczeniu należy zużyć jak najszybciej. Nie wolno przekraczać czasu przechowywania rozcieńczonego produktu ponad ten przewidziany w punkcie 6.3.
15. Należy zastosować zintegrowany (liniowy) filtr 0,2 µm wykonany z polieterosulfonu (PES).

16. Rozcieńczony roztwór etranakogenu dezaparwoweku należy podawać do żyły obwodowej przez oddzielny wlew dożylny poprzez zastosowanie kaniuli dożylniej.
17. Roztwór etranakogenu dezaparwoweku należy podawać ściśle według szybkości infuzji podanych w punkcie 4.2. Podawanie należy zakończyć w ciągu ≤ 24 godzin od przygotowania dawki (patrz punkt 4.2).
18. Po podaniu całej zawartości worka infuzyjnego wlew dożylny należy przepłukać z tą samą szybkością infuzji roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby zapewnić podanie całej zawartości etranakogenu dezaparwoweku.

Środki ostrożności, które należy podjąć w razie przypadkowego narażenia

W przypadku przypadkowego narażenia należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi odpadów farmaceutycznych.

- W razie przypadkowego kontaktu z oczami natychmiast przemywać je wodą przez co najmniej 15 minut. Nie używać roztworu alkoholu.
- W przypadku przypadkowego ukłucia igłą należy doprowadzić do krwawienia z rany i dobrze przemyć miejsce wstrzyknięcia wodą z mydłem.
- W przypadku przypadkowego kontaktu ze skórą, dotknięty obszar należy dokładnie czyścić wodą z mydłem przez co najmniej 15 minut. Nie używać roztworu alkoholu.
- W razie przypadkowego wdychania wyprowadzić osobę na świeże powietrze.
- W przypadku przypadkowego narażenia dróg pokarmowych, należy obficie opłukać usta wodą.
- W każdym przypadku, należy uzyskać pomoc medyczną.

Powierzchnie robocze i materiały, które potencjalnie miały kontakt z etranakogenem dezaparwoweku, należy po użyciu odkazić odpowiednim środkiem dezynfekującym o działaniu wirusobójczym (np. środkiem dezynfekującym uwalniającym chlor, takim jak podchloryn zawierający 0,1% wolnego chloru (1000 ppm)).

Środki ostrożności, które należy podjąć w celu utylizacji produktu leczniczego

Nieużyty produkt leczniczy i odpady, które miały kontakt z produktem leczniczym Hemgenix (odpady stałe i płynne), należy poddać utylizacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi odpadów farmaceutycznych.

Opiekunów należy poinformować o właściwym postępowaniu ze skażonymi odpadami powstałymi z materiałów medycznych użytych przy podawaniu produktu leczniczego Hemgenix.

Powierzchnie robocze i materiały, które potencjalnie miały kontakt z etranakogenem dezaparwoweku należy po użyciu odkazić odpowiednim środkiem dezynfekcyjnym o działaniu wirusobójczym (np. środkiem dezynfekcyjnym uwalniającym chlor, takim jak podchloryn zawierający 0,1% wolnego chloru (1000 ppm)) a następnie wysterylizować w autoklawie, jeśli to możliwe.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1715/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lutego 2023

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 grudnia 2024

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I
STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO
OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA
WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE
DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Genezen MA, Inc.
113 Hartwell Avenue
Lexington, MA 02421
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny (MAH) przed wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego Hemgenix w każdym państwie członkowskim musi uzgodnić treść i format programu edukacyjnego z właściwymi organami krajowymi.

MAH zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym Hemgenix jest wprowadzany do obrotu, fachowy personel medyczny oraz pacjenci/opiekunowie, którzy odpowiednio przepisują, stosują lub nadzorują podawanie Hemgenix, mają dostęp do poniższych materiałów edukacyjnych lub są w nie zaopatrzeni. Materiały te zostaną przetłumaczone na język lokalny, aby zapewnić proponowane zrozumiałe środki ograniczające ryzyko przez lekarzy i pacjentów:

- Materiały edukacyjne dla lekarzy
- Pakiet informacyjny dla pacjenta.

Materiał edukacyjny dla lekarzy powinny zawierać:

- Poradnik dla osób należących do fachowego personelu medycznego
- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Przewodnik dla pacjenta/opiekunów
- Karta pacjenta

Pakiet informacyjny dla pacjenta powinien zawierać

- Przewodnik dla pacjenta/opiekunów
- Karta pacjenta
- Ulotkę informacyjną dla pacjenta

Kluczowe zagadnienia Poradnika dla osób należących do fachowego personelu medycznego:

- Poinformowanie pacjenta o istotnym zidentyfikowanym ryzyku hepatotoksyczności oraz o istotnych potencjalnych ryzykach związanych z transmisją poziomą i linii germinacyjnej, rozwojem inhibitorów czynnika IX, rozwojem nowotworu w związku z integracją genomu wektora oraz z ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, a także o szczegółach dotyczących sposobu minimalizacji tych ryzyk.
- Przed podjęciem decyzji o leczeniu fachowy personel medyczny powinien omówić zagrożenia, korzyści i obawy związane ze stosowaniem produktu leczniczego Hemgenix z pacjentem podczas prezentowania produktu leczniczego Hemgenix jako opcji leczenia, w tym następujące zagadnienia:
 - Podawania kortykosteroidów podczas stosowania produktu leczniczego Hemgenix w niektórych przypadkach w celu opanowania uszkodzenia wątroby, które może wywołać ten produkt leczniczy. Wymaga to odpowiedniego monitorowania czynności wątroby pacjentów i unikania jednoczesnego stosowania leków lub środków o działaniu hepatotoksycznym, aby zminimalizować ryzyko hepatotoksyczności i potencjalnego zmniejszonego działania terapeutycznego produktu leczniczego Hemgenix.
 - Zmniejszenie skuteczności terapii produktem leczniczym Hemgenix w wyniku występowania przeciwciał przeciwko AAV-5 w wywiadzie; należy sprawdzić miano neutralizujących przeciwciał przeciwko AAV-5 pacjentom przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hemgenix.
 - Istnienia możliwość braku odpowiedzi na leczenie produktem leczniczym Hemgenix. Pacjenci niewykazujący odpowiedzi na leczenie są nadal narażeni na długoterminowe zagrożenia.
 - Nie można przewidzieć długoterminowych skutków leczenia.
 - Nie planuje się ponownego podawania produktu leczniczego pacjentom, którzy nie wykazują odpowiedzi na leczenie lub przestali wykazywać odpowiedź na leczenie.
 - Konieczności badania pacjentów pod kątem inhibitorów czynnika IX w celu monitorowania rozwoju inhibitorów czynnika IX.
 - Przypomnienie pacjentom znaczenia istotności włączenia do wykazu w celu kontroli skutków długoterminowych.
 - Fachowy personel medyczny powinien przekazać pacjentowi Przewodnik dla Pacjenta i Kartę Pacjenta.

Kluczowe zagadnienia Przewodnika dla pacjenta/opiekunów:

- Znaczenie pełnego zrozumienia korzyści i zagrożeń dotyczących leczenia produktem leczniczym Hemgenix, co wiadomo i czego nie wiadomo na temat długoterminowych skutków związanych zarówno z bezpieczeństwem stosowania, jak i skutecznością.
- Dlatego, przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia, lekarz omówi z pacjentem następujące kwestie:
 - W niektórych przypadkach produkt leczniczy Hemgenix wiąże się z jednoczesnym podaniem kortykosteroidów w celu leczenia uszkodzenia wątroby, które ten produkt leczniczy może powodować. Lekarz dopilnuje, aby pacjenci poddawali się regularnym badaniom krwi w celu sprawdzenia odpowiedzi na produkt leczniczy Hemgenix i oceny stanu wątroby. Pacjenci powinni informować fachowy personel medyczny o aktualnym stosowaniu kortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych. Jeśli pacjent nie może przyjmować leków immunosupresyjnych, lekarz może zalecić alternatywne leki w celu leczenia problemów z wątrobą.
 - Wysoka odporność na wektor w wywiadzie, może zmniejszyć skuteczność terapii produktem leczniczym Hemgenix; Oczekuje się, że przed leczeniem produktem Hemgenix pacjenci zostaną poddani ocenie miana istniejących przeciwciał neutralizujących przeciwko AAV5.
 - Nie wszyscy pacjenci mogą skorzystać z leczenia produktem leczniczym Hemgenix. Pacjenci niewykazujący odpowiedzi na leczenie są nadal narażeni za długoterminowe zagrożenia.
 - Szczegółowe informacje dotyczące sposobów rozpoznawania i minimalizowania istotnych zidentyfikowanych zagrożeń związanych z transmisją poziomą i linii germinalnej, rozwojem inhibitorów czynnika IX, rozwojem nowotworu w związku z integracją genomu wektora, ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych poprzez regularne monitorowanie zgodnie z zaleceniami lekarza, które obejmują:
 - W przypadku jakichkolwiek objawów sugerujących powikłania zakrzepowo-zatorowe pacjent powinien natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską.
 - Pacjenci płci męskiej w wieku rozrodczym oraz ich partnerki powinny stosować mechaniczną metodę antykoncepcji przez rok po podaniu produktu leczniczego Hemgenix.
 - Zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego w związku, że produkt leczniczy Hemgenix zawiera składnik w postaci wektora wirusowego. Konieczne jest więc regularne monitorowanie wątroby przez co najmniej 5 lat po leczeniu produktem leczniczym Hemgenix u pacjentów z istniejącymi wcześniej czynnikami ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego.
 - Pacjenci nie powinni oddawać krwi i nasienia ani narządów, tkanek i komórek do przeszczepu.
 - Pacjenci otrzymają kartę pacjenta, którą należy okazywać lekarzowi lub pielęgniarce podczas każdej wizyty lekarskiej.
 - Znaczenie udziału w rejestrze pacjentów w celu długoterminowego nadzoru przez 15 lat.

Kluczowe zagadnienia Karty pacjenta:

- Niniejsza karta ma na celu poinformowanie fachowego personelu medycznego, że pacjent otrzymał produkt leczniczy Hemgenix na hemofilię B.
- Pacjent powinien pokazać Kartę Pacjenta lekarzowi lub pielęgniarce podczas każdej wizyty.
- Pacjent powinien zasięgnąć porady lekarza w przypadku jakichkolwiek objawów sugerujących wystąpienie powikłań zakrzepowo-zatorowych.
- Pacjent powinien wykonywać regularne badania krwi oraz badania zgodnie z zaleceniami lekarza.
- Karta powinna zawierać ostrzeżenie dla fachowego personelu medycznego, że pacjent może być poddany leczeniu kortykosteroidami w celu zminimalizowania ryzyka hepatotoksyczności w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Hemgenix.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
W celu dalszego scharakteryzowania długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania etranakogenu dezaparwoweku u osób dorosłych z ciężką i umiarkowaną ciężką postacią hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX) bez inhibitorów czynnika IX w wywiadzie, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić ostateczne wyniki końcowej analizy badania z rejestru, zgodnie z uzgodnionym protokołem.	31 grudnia 2044

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania etranakogenu dezaparwoweku u osób dorosłych z ciężką i umiarkowaną ciężką postacią hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX) bez inhibitorów czynnika IX w wywiadzie, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wyniki (dane z 5 lat) głównego badania CT-AMT-061-02 z udziałem 54 uczestników.	31 października 2025
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania etranakogenu dezaparwoweku u osób dorosłych z ciężką i umiarkowaną ciężką postacią hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX) bez inhibitorów czynnika IX w wywiadzie, niezależnie od wyjściowego miana przeciwciał neutralizujących przeciwko AAV5, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić raport z analizy okresowej po 1 roku od włączenia pierwszych 50 uczestników do badania CSL222_4001.	31 grudnia 2026

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko kartonowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hemgenix 1 x 10¹³ kopił genomu/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji etranakogen dezaparwoweku

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy mL etranakogen dezaparwoweku zawiera 1 x 10¹³ kopii genomu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sacharoza, polisorbit-20, potasu chlorek, potasu diwodorofosforan, sodu chlorek, sodu wodorofosforan, kwas solny (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolka po 10 mL x (liczba fiolek do podania pacjentowi)

Opakowanie przeznaczone dla danego pacjenta, zawierające wystarczającą ilość fiolek do podania dawki konkretnemu pacjentowi

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Lek zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie.

Usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi odpadów farmaceutycznych.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

CSL Behring GmbH

D-35041 Marburg

Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1715/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Hemgenix 1 x 10¹³ kopii genomu/mL sterylny koncentrat
etranakogen dezaparwoweku
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10 mL

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacje dla użytkownika
Hemgenix 1 x 10¹³ kopii genomu/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
etranakogen dezaparwoweku

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Lekarz przekaze pacjentowi Kartę pacjenta. Należy uważnie się z nią zapoznać i przestrzegać zamieszczonych w niej instrukcji.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Hemgenix i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Hemgenix
3. Jak stosować lek Hemgenix
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Hemgenix
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Hemgenix i w jakim celu się go stosuje

Hemgenix to produkt przeznaczony do terapii genowej, który zawiera substancję czynną zwaną etranakogenem dezaparwoweku. Produkt terapii genowej działa, dostarczając gen do organizmu w celu skorygowania niedoboru genetycznego.

Hemgenix jest stosowany w leczeniu ciężkiej i umiarkowanej ciężkiej hemofilii B (wrodzony niedobór czynnika IX) u osób dorosłych u których obecnie ani w przeszłości nie występowały inhibitory (przeciwciała neutralizujące) przeciwko białku czynnika IX.

Osoby z hemofilią B rodzą się ze zmienioną formą genu potrzebnego do wytwarzania czynnika IX, białka niezbędnego do krzepnięcia krwi i zatrzymywania krwawienia. Osoby z hemofilią B mają niewystarczający poziom czynnika IX i są podatne na epizody krwawienia wewnętrznego lub zewnętrznego.

Jak działa Lek Hemgenix

Substancja czynna leku Hemgenix opiera się na wirusie, który nie powoduje choroby u ludzi. Wirus ten został zmodyfikowany w ten sposób, że nie może się rozprzestrzeniać w organizmie, ale może dostarczać działającą kopię genu czynnika IX do komórek wątroby. Pozwala to komórkom wątroby wytwarzać białko czynnika IX i zwiększać poziom działającego czynnika IX we krwi. Pomaga to z kolei krwi krzepnąć w sposób bardziej prawidłowy i zapobiega krwawieniom lub ogranicza epizody krwawień.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Hemgenix

Kiedy nie stosować leku Hemgenix

- jeśli pacjent ma uczulenie na etranakogen dezaparwoweku lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje aktywne zakażenie, która jest zakażeniem ostrym (krótkoterminowe) lub zakażeniem przewlekłym (długoterminowe), które nie jest kontrolowane przy użyciu przyjmowanych leków.
-
- Jeśli u pacjenta wątroba nie działa prawidłowo z powodu zaawansowanego zwłóknienia wątroby (bliznowacenie i zgrubienie tkanki) lub marskości wątroby (bliznowacenie spowodowane długotrwałym uszkodzeniem wątroby).

Jeśli którekolwiek z powyższych kryteriów dotyczy pacjenta lub pacjent nie ma pewności co do któregoś z powyższych kryteriów, przed rozpoczęciem przyjmowania leku Hemgenix należy omówić to z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed zastosowaniem leku Hemgenix

Lekarz zleci przeprowadzenie kilku badań **przed** rozpoczęciem leczenia lekiem Hemgenix.

Badania krwi na obecność przeciwciał

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Hemgenix lekarz zleci badania krwi w celu sprawdzenia obecności określonych przeciwciał (białek), w tym:

- Badania krwi na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko białku ludzkiego czynnika IX (inhibitory czynnika IX).
Jeśli wynik testu na obecność tych przeciwciał będzie pozytywny, kolejny test zostanie przeprowadzony za około 2 tygodnie. Jeśli zarówno wynik testu wstępnego, jak i ponownego będzie pozytywny, lek Hemgenix nie zostanie podany.
- Badania krwi w celu sprawdzenia ilości przeciwciał we krwi skierowanych przeciwko rodzajowi wirusa używanego do produkcji leku Hemgenix.

Stan wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Hemgenix lekarz sprawdzi stan zdrowia wątroby w celu sprawdzenia czy lek jest odpowiedni dla pacjenta poprzez przeprowadzenie:

- Badania krwi w celu sprawdzenia poziomu enzymów wątrobowych we krwi
- Badanie ultrasonograficzne wątroby
- Badanie elastografii w celu sprawdzenia, czy w wątrobie nie ma blizny lub zgrubień.

Podczas lub krótko po infuzji lekiem Hemgenix

Lekarz zleci monitorowanie pacjenta **w trakcie oraz krótko po** infuzji lekiem Hemgenix.

Reakcje związane z infuzją

Działania niepożądane związane z infuzją mogą wystąpić w trakcie lub krótko po podaniu infuzji Hemgenix (kroplówki). Lekarz będzie monitorował stan pacjenta podczas infuzji leku Hemgenix i przez co najmniej 3 godziny po podaniu leku Hemgenix.

- Objawy takich działań niepożądanych wymieniono w punkcie 4 „Możliwe działania niepożądane”. Należy **natychmiast** powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli podczas infuzji lub krótko po jej zakończeniu wystąpią takie lub jakiegokolwiek inne objawy.
- W zależności od objawów, infuzja może zostać spowolniona lub przerwana. Jeśli infuzja zostanie przerwana, można ją wznowić z mniejszą szybkością po ustąpieniu reakcji na infuzję. Lekarz może

również rozważyć podanie pacjentowi kortykosteroidów (np. prednizolonu lub prednizonu) w celu opanowania reakcji związanej z infuzją.

Po podaniu leku Hemgenix

Po zakończeniu leczenia lekiem Hemgenix, lekarz będzie nadal kontrolował stan zdrowia pacjenta.

Ważne jest, aby omówić z lekarzem harmonogram badań krwi, aby można je było przeprowadzić w razie konieczności.

Enzymy wątrobowe

Lek Hemgenix wywoła reakcję układu odpornościowego, która może prowadzić do zwiększenia poziomu pewnych enzymów wątrobowych we krwi, zwanych aminotransferazami (hipertransaminazemia). Aktywność enzymów wątrobowych będzie regularnie monitorowana przez lekarza, aby upewnić się, że lek działa tak, jak powinien:

- Co najmniej przez pierwsze 3 miesiące po podaniu leku Hemgenix raz w tygodniu będą wykonywane badania krwi w celu monitorowania aktywności enzymów wątrobowych.
 - Jeśli u pacjenta wystąpi zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, może być konieczne częstsze wykonywanie badań krwi w celu badania aktywności enzymów wątrobowych, aż powrócą one do normy. Może być również konieczne przyjęcie innego leku (kortykosteroidów) w celu opanowania tych działań niepożądanych.
 - Jeśli to konieczne lekarz może również przeprowadzić dodatkowe badania w celu wykluczenia innych przyczyn zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, po konsultacji z lekarzem mającym doświadczenie w leczeniu chorób wątroby.
- Lekarz będzie zlecać powtarzanie badania enzymów wątrobowych co trzy miesiące od 4. miesiąca do roku po przyjęciu leku Hemgenix, aby kontynuować kontrolę stanu wątroby. W drugim roku po podaniu leku Hemgenix lekarz będzie co pół roku kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. Po drugim roku lekarz będzie co roku sprawdzał aktywność enzymów wątrobowych przez co najmniej 5 lat po podaniu leku Hemgenix.

Poziom czynnika IX

Lekarz będzie regularnie sprawdzał poziom czynnika IX, aby sprawdzić, czy leczenie lekiem Hemgenix było skuteczne.

- Przez co najmniej pierwsze 3 miesiące po podaniu leku Hemgenix raz w tygodniu będą wykonywane badania krwi w celu sprawdzenia poziomu czynnika IX.
- Lekarz będzie zlecać te badania co trzy miesiące od miesiąca 4 do 1 roku po podaniu leku Hemgenix, aby kontynuować kontrolę poziomu czynnika IX. W drugim roku po podaniu leku Hemgenix, lekarz będzie co pół roku kontrolował poziom czynnika IX. Po drugim roku lekarz będzie co roku sprawdzał poziom czynnika IX przez co najmniej 5 lat po podaniu leku Hemgenix.
- Jeśli u pacjenta wystąpi zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub konieczne będzie przyjmowanie innego leku (np. kortykosteroidów), pacjent będzie miał częstsze badania krwi w celu sprawdzenia poziomu czynnika IX, aż do momentu, gdy enzymy wątrobowe powrócą do normy lub gdy pacjent przestanie przyjmować dodatkowy lek.

Stosowanie innych metod leczenia hemofilii

Po zastosowaniu leku Hemgenix należy porozmawiać z lekarzem o tym, czy należy przestać stosować inne leczenie hemofilii i opracować plan leczenia w przypadku zabiegów chirurgicznych, urazów, krwotoków lub wszelkich zabiegów, które mogłyby potencjalnie zwiększać ryzyko krwawienia. Bardzo ważne jest kontynuowanie monitorowania i wizyt lekarskich w celu określenia, czy trzeba przyjmować inne terapie w celu leczenia hemofilii.

Nieprawidłowe krzepnięcie krwi (powikłania zakrzepowo-zatorowe)

Po leczeniu lekiem Hemgenix, poziom białka czynnika IX może wzrosnąć. U niektórych pacjentów może on wzrosnąć do poziomu powyżej normalnego zakresu przez pewien czas.

- Nietypowo podwyższone poziomy czynnika IX mogą powodować nieprawidłowe krzepnięcie krwi, zwiększając ryzyko powstawania skrzepów krwi, np. w płucach (zator płucny) lub w naczyniu krwionośnym nogi (zakrzepica żylna lub tętnicza). Teoretyczne ryzyko jest niskie ze względu na wrodzony niedobór kaskady krzepnięcia w porównaniu ze zdrowymi osobami.
- Ryzyko nieprawidłowego krzepnięcia krwi może wystąpić, jeśli u pacjenta występowały wcześniej problemy z sercem i naczyniami krwionośnymi (np. choroba serca w wywiadzie), grube i sztywne tętnice (miażdżyca), wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie) lub jeśli pacjent ma cukrzycę lub ma więcej niż 50 lat.
- Lekarz będzie regularnie monitorował krew pacjenta pod kątem ewentualnych odchyłeń w stężeniu czynnika IX, zwłaszcza jeśli po podaniu leku Hemgenix pacjent kontynuuje rutynową profilaktykę z użyciem czynnika IX (terapia zastępcza czynnikiem IX) (patrz także punkt 3 „Jak stosować lek Hemgenix”).
- Należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem w przypadku zaobserwowania objawów nieprawidłowego krzepnięcia krwi, takich jak: nagły ból w klatce piersiowej, duszność, nagłe wystąpienie osłabienia mięśni, utrata czucia i (lub) równowagi, zmniejszona czujność, trudności w mówieniu lub obrzęk jednej lub obu nóg.

Unikanie oddawania krwi oraz dawstwa do przeszczepów

Substancja czynna leku Hemgenix może być przejściowo wydalana z krwią, nasieniem, mlekiem matki lub wydalaminami ustrojowymi w procesie zwanym wydalaniem (patrz także punkt 2 „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”).

Aby upewnić się, że osoby bez hemofilii B nie są narażone na DNA Hemgenix poprzez proces wydalania w organizmie i (lub) nasienia, po leczeniu lekiem Hemgenix nie będzie można oddawać krwi, nasienia ani narządów, tkanek i komórek do przeszczepu.

Pacjenci z obniżoną odpornością lub pacjenci z HIV lub innymi zakażeniami

Jeśli pacjent ma problemy z układem odpornościowym (ma obniżoną odporność), przechodzi lub będzie przechodził leczenie tłumiące układ odpornościowy, ma HIV lub inne nowe lub niedawno przebyte zakażenie, lekarz zdecyduje, czy pacjent będzie mógł otrzymać Hemgenix.

Przeciwciała neutralizujące przeciwko białkom czynnika IX (inhibitory czynnika IX)

Neutralizujące przeciwciała przeciwko białkom czynnika IX mogą uniemożliwić prawidłowe działanie leku Hemgenix. Jeśli krwawienia będą niekontrolowane lub pojawią się ponownie po podaniu leku Hemgenix, lekarz może zalecić badanie krwi pod kątem obecności tych przeciwciał (patrz także punkt 3 "Jak stosować lek Hemgenix").

Ponowne odbycie terapii genowej w przyszłości

Po otrzymaniu leku Hemgenix układ immunologiczny pacjenta będzie wytwarzać przeciwciała przeciwko otoczce wektora AAV. Nie wiadomo jeszcze, czy i na jakich warunkach można powtarzać leczenie produktem Hemgenix. Nie wiadomo też jeszcze, czy i na jakich warunkach możliwe będzie późniejsze zastosowanie innej terapii genowej.

Ryzyko rozwoju nowotworu potencjalnie związanego z produktem leczniczym Hemgenix

- Produkt leczniczy Hemgenix będzie wnikał do DNA komórek wątroby i potencjalnie może również wnikać do DNA innych komórek w ciele. W konsekwencji produkt leczniczy Hemgenix może zwiększać ryzyko rozwoju raka, takiego jak rak wątroby (rak wątrobowokomórkowy). Choć jak dotąd nie ma na to dowodów w badaniach klinicznych, istnieje taka możliwość z uwagi na charakter tego leku. W związku z tym należy omówić to ze swoim lekarzem.
- Jeśli u pacjenta w wywiadzie występują czynniki ryzyka raka wątrobowokomórkowego (np. zwłóknienie wątroby (bliznowacenie i pogrubienie wątroby) lub zapalenie wątroby typu B, zapalenie wątroby typu C, stłuszczenie wątroby (niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD)) lub pacjent nadmiernie spożywa alkoholu), lekarz będzie regularnie (np. raz w roku) kontrolować stan wątroby pacjenta przez co najmniej 5 lat po podaniu leku Hemgenix i zlecając wykonanie następujących badań
 - Coroczne badanie ultrasonograficzne wątroby oraz
 - Coroczne badanie krwi w celu sprawdzenia, czy nie wzrasta poziom tzw. alfa-fetoproteiny.
- Po zakończeniu leczenia lekiem Hemgenix, pacjent powinien zostać włączony do badania kontrolnego, które pomoże zbadać długoterminowe bezpieczeństwo leczenia przez 15 lat, jak dalej działa leczenie oraz przeanalizować działania niepożądane potencjalnie związane z leczeniem. W przypadku wystąpienia nowotworu lekarz może pobrać próbkę nowotworu (biopsja), aby sprawdzić, czy lek Hemgenix wbudował się w DNA komórki.

Dzieci i młodzież

Lek Hemgenix nie był jeszcze badany pod kątem stosowania u dzieci lub młodzieży poniżej 18 lat.

Lek Hemgenix a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Jeśli pacjent przyjmuje leki, o których wiadomo, że uszkadzają wątrobę (leki hepatotoksyczne), lekarz może zdecydować, że konieczne będzie odstawienie tych leków, aby móc otrzymać lek Hemgenix.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Hemgenix u kobiet z hemofilią B.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem leku Hemgenix.

- Leczenie lekiem Hemgenix nie jest zalecane u kobiet, które mogą zajść w ciążę. Nie wiadomo jeszcze, czy lek Hemgenix można bezpiecznie stosować u tych pacjentek, ponieważ wpływ na ciążę i nienarodzone dziecko nie jest znany.
- Leku Hemgenix nie należy stosować w okresie ciąży. Nie wiadomo, czy ten produkt leczniczy, podawany pacjentce w czasie ciąży, może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.
- Leku Hemgenix nie należy stosować w okresie karmienia piersią. Nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka matki. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/niemowląt.

Stosowanie antykoncepcji i zapobieganie ciąży partnerki przez pewien czas

Po leczeniu pacjenta produktem leczniczym Hemgenix pacjent i wszystkie partnerki muszą zapobiegać ciąży przez 12 miesięcy. Należy stosować skuteczną antykoncepcję (np. podwójna metoda barierowa, taka jak prezerwatywa i krążek domaciczny). Ma to na celu zapobiegnięcie teoretycznemu ryzyku przeniesienia genu czynnika IX z ojca leczonego produktem leczniczym Hemgenix na dziecko, co niesie za sobą nieznane skutki. Z tego samego powodu pacjentom nie wolno oddawać nasienia. Należy omówić z lekarzem odpowiednie metody antykoncepcji.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Produkt leczniczy Hemgenix wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Przejściowe zawroty głowy, zmęczenie i ból głowy mogą wystąpić krótko po podaniu produktu leczniczego Hemgenix. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, należy zachować ostrożność do momentu, w którym pacjent będzie miał pewność, że lek Hemgenix nie wpływa negatywnie na jego zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy omówić to z lekarzem.

Lek Hemgenix zawiera sód i potas

- Lek zawiera 35.2 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiolce. Odpowiada to 1,8 % maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.
- Ten produkt leczniczy zawiera potas, mniej niż 1 mmol (39 mg) na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od potasu”.

3. Jak stosować lek Hemgenix

Produkt leczniczy Hemgenix będzie podawany w warunkach szpitalnych pod kierunkiem lekarza doświadczonego i przeszkolonego w leczeniu hemofilii B.

Produkt leczniczy Hemgenix zostanie podany **tylko raz** w powolnym wlewie dożylnym (kroplówce). Infuzja zwykle trwa od 1 do 2 godzin.

Lekarz ustali odpowiednią dawkę na podstawie masy ciała.

Przerwanie leczenia z zastosowaniem egzogenego ludzkiego czynnika IX

- Może minąć kilka tygodni, zanim poprawa tamowania krwawień stanie się widoczna po infuzji produktem leczniczym Hemgenix, więc może być konieczne kontynuowanie terapii zastępczej egzogenym czynnikiem IX podczas pierwszych tygodni po infuzji produktu leczniczego Hemgenix.
- Lekarz będzie regularnie monitorował aktywność czynnika IX we krwi, tj. co tydzień przez co najmniej pierwsze 3 miesiące, a następnie w regularnych odstępach czasu i zdecydować, czy i kiedy pacjent powinien otrzymać, zmniejszyć lub przerwać terapię egzogenym czynnikiem IX (patrz punkt 2).

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku Hemgenix, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem leku Hemgenix obserwowano następujące działania niepożądane.

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 osoby na 10)

- Ból głowy
- Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej)
- Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi (zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej)
- Objawy grypopochodne
- Zwiększony poziom białka C-reaktywnego, markera stanu zapalnego
- Reakcje związane z infuzją (reakcje alergiczne (nadwrażliwość), reakcje w miejscu infuzji, zawroty głowy, swędzenie oka (świąd), zaczerwienienie skóry (uderzenia gorąca), ból w górnej części brzucha (nadbrzusza), swędząca wysypka (pokrzywka), uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej i gorączka)

Często (mogą występować maksymalnie u 1 osoby na 10)

- Zawroty głowy
- Uczucie choroby (Nudności)
- Zmęczenie (Znużenie)
- Ogólne złe samopoczucie (apatia)
- Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, żółtej substancji rozkładającej czerwone krwinki
- Zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi, enzymu (białka) występującego głównie w sercu, mózgu i mięśniach szkieletowych

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Hemgenix

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla lekarzy.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i kartonowego pudełka po: EXP

Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiolki w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, produkt leczniczy Hemgenix może być przechowywany w temperaturze 15°C - 25°C w worku infuzyjnym, który zapewnia ochronę przed światłem przez okres do 24 godzin od przygotowania dawki.

Nie należy stosować tego leku, jeśli wystąpią cząstki, zmętnienie lub przebarwienie.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Hemgenix

- Substancją czynną jest etranakogen dezaparwoweku. Każdy mL of etranakogenu dezaparwoweku zawiera 1×10^{13} kopii genomu (gc)/mL.
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to: sacharoza, polisorbit-20, potasu chlorek, potasu diwodorofosforan, sodu chlorek, sodu wodorofosforan, kwas solny (do ustalenia pH), woda do wstrzykiwań. (patrz punkt 2 ulotki ("Lek Hemgenix zawiera sól i potas.")).

Lek zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie (GMO).

Jak wygląda lek Hemgenix i co zawiera opakowanie

Hemgenix to koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (sterylny koncentrat).

Hemgenix jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem.

Hemgenix jest dostarczany w fiolce zawierającej 10 mL etranakogenu dezaparwoweku.

Całkowita liczba fiolek w opakowaniu, odpowiada zapotrzebowaniu na dawkę dla indywidualnego pacjenta w zależności od jego masy ciała i jest podana na opakowaniu.

Podmiot odpowiedzialny

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel: +36 1 213 4290

Česká republika

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

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Danmark

CSL Behring AB
Tlf: +46 5444 966 70

Nederland

CSL Behring BV
Tel: +31 85 111 96 00

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84810

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +37 26015540

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 1040

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Polska

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

España

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

France

CSL Behring SA
Tél: +33 1 53 58 54 00

Hrvatska

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

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

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

Data ostaniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Ważne: przed użyciem należy odnieść się do Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Lek zawiera organizmy zmodyfikowane genetycznie (GMO).

Podczas przygotowywania i podawania etranakogenu dezaparwoweku należy nosić środki ochrony indywidualnej, w tym rękawiczki, okulary ochronne, odzież i maski ochronne.

Przygotowanie etranakogenu dezaparwoweku przed podaniem

1. Stosować techniki aseptyczne podczas przygotowania i podawania etranakogenu dezaparwoweku.
2. Fiolkę(i) z etranakogenem dezaparwoweku należy stosować tylko raz (fiolka(i) jednorazowego użytku).
3. Należy sprawdzić wymaganą dawkę etranakogenu dezaparwoweku w oparciu o masę ciała pacjenta. Całkowita liczba fiolek w każdym gotowym opakowaniu odpowiada wymaganemu dawkowaniu dla każdego pacjenta w oparciu o masę ciała.
4. Przed podaniem etranakogenu dezaparwoweku należy rozcieńczyć roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%)
 - Pobrać obliczoną objętość dawki Hemgenix (w mL) z worka(-ów) infuzyjnego o pojemności 500 mL zawierającego 9 mg/mL (0,9%) roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań. Objętość do pobrania będzie się różnić w zależności od masy ciała pacjenta.
 - o W przypadku pacjentów o masie ciała <120 kg należy pobrać objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań odpowiadającą całkowitej dawce produktu leczniczego Hemgenix (w mL) z jednego worka infuzyjnego o pojemności 500 mL.
 - o W przypadku pacjentów o masie ciała ≥120 kg należy pobrać objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań odpowiadającą całkowitej dawce produktu leczniczego Hemgenix (w mL) z dwóch worków infuzyjnych o pojemności 500 mL, pobierając połowę objętości z każdego z dwóch worków infuzyjnych o pojemności 500 mL
 - Dodać następnie wymaganą dawkę etranakogenu dezaparwoweku do worka (worków) infuzyjnego (infuzyjnych), aby całkowita objętość w każdym worku infuzyjnym wynosiła 500 mL.
5. Dodać dawkę produktu leczniczego Hemgenix bezpośrednio do roztworu chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań. Nie należy dodawać dawki Hemgenix do powietrza w worku infuzyjnym podczas rozcieńczania.
6. Delikatnie odwrócić worek (worki) infuzyjny co najmniej 3 razy, aby wymieszać roztwór i zapewnić równomierne rozprowadzenie rozcieńczonego produktu leczniczego.
7. Aby uniknąć pienienia
 - Nie należy wstrząsać fiolką (fiolkami) z etranakogenem dezaparwoweku i przygotowanym workiem (workami) do infuzji.
 - Nie należy używać igieł z filtrem podczas przygotowywania etranakogenu dezaparwoweku.
8. W celu zmniejszenia ryzyka rozlania i (lub) powstania aerozolu, worek (worki) infuzyjny należy dostarczyć podłączony do przewodów infuzyjnych wstępnie napełnionych sterylnym roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.
9. Przewód infuzyjny wstępnie napełniony jałowym roztworem chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań należy przed użyciem podłączyć do głównego dostępu dożylnego również napełnionego jałowym roztworem chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań.
10. Do wstrzykiwań należy używać wyłącznie roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/mL (0,9%), ponieważ nie określono stabilności etranakogenu dezaparwoweku z innymi roztworami i rozcieńczalnikami.
11. Nie podawać rozcieńczonego roztworu etranakogenu dezaparwoweku przez ten sam wlew z żadnymi innymi produktami
12. Nie używać wkłucia centralnego ani portu.

Podanie

13. Rozcieńczony etranakogen dezaparwoweku należy obejrzeć przed podaniem. Rozcieńczony etranakogen dezaparwówek powinien być klarownym, bezbarwnym roztworem. Jeśli w worku infuzyjnym widoczne są cząstki stałe, zmętnienie lub odbarwienie, nie należy stosować etranakogenu dezaparwoweku.

14. Produkt po rozcieńczeniu należy zużyć jak najszybciej. Nie wolno przekraczać czasu przechowywania rozcieńczonego produktu ponad ten przewidziany w punkcie 6.3.
15. Należy zastosować zintegrowany (liniowy) filtr 0,2 µm wykonany z polieterosulfonu (PES).
16. Rozcieńczony roztwór etranakogenu dezaparwoweku należy podawać do żyły obwodowej przez oddzielny wlew dożylny poprzez zastosowanie kaniuli dożylnej.
17. Roztwór etranakogenu dezaparwoweku należy podawać ściśle według szybkości infuzji podanych w punkcie 4.2. Podawanie należy zakończyć w ciągu ≤24 godzin od przygotowania dawki (patrz punkt 4.2).
18. Po podaniu całej zawartości worka infuzyjnego wlew dożylny należy przepłukać z tą samą szybkością infuzji roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%), aby zapewnić podanie całej zawartości etranakogenu dezaparwoweku.

Środki ostrożności, które należy podjąć w razie przypadkowego narażenia

W przypadku przypadkowego narażenia należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi odpadów farmaceutycznych.

- W razie przypadkowego kontaktu z oczami natychmiast przemywać je wodą przez co najmniej 15 minut. Nie używać roztworu alkoholu.
- W przypadku przypadkowego ukłucia igłą należy doprowadzić do krwawienia z rany i dobrze przemyć miejsce wstrzyknięcia wodą z mydłem.
- W przypadku przypadkowego kontaktu ze skórą, dotknięty obszar należy dokładnie czyścić wodą z mydłem przez co najmniej 15 minut. Nie używać roztworu alkoholu.
- W razie przypadkowego wdychania wyprowadzić osobę na świeże powietrze.
- W przypadku przypadkowego narażenia dróg pokarmowych, należy obficie opłukać usta wodą.
- W każdym przypadku, należy uzyskać pomoc medyczną.

Powierzchnie robocze i materiały, które potencjalnie miały kontakt z etranakogendem dezaparwoweku, należy po użyciu odkazić odpowiednim środkiem dezynfekującym o działaniu wirusobójczym (np. środkiem dezynfekującym uwalniającym chlor, takim jak podchloryn zawierający 0,1% wolnego chloru (1000 ppm)).

Środki ostrożności, które należy podjąć w celu utylizacji produktu leczniczego

Nieużyty produkt leczniczy i odpady, które miały kontakt z produktem leczniczym Hemgenix (odpady stałe i płynne), należy poddać utylizacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi odpadów farmaceutycznych.

Opiekunów należy poinformować o właściwym postępowaniu ze skażonymi odpadami powstałymi z materiałów medycznych użytych przy podawaniu produktu leczniczego Hemgenix.

Powierzchnie robocze i materiały, które potencjalnie miały kontakt z etranakogendem dezaparwoweku należy po użyciu odkazić odpowiednim środkiem dezynfekcyjnym o działaniu wirusobójczym (np. środkiem dezynfekcyjnym uwalniającym chlor, takim jak podchloryn zawierający 0,1% wolnego chloru (1000 ppm)) a następnie wysterylizować w autoklawie, jeśli to możliwe.