

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Hemgenix 1×10^{13} genomkopier/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Etranacogene dezaparvovec er et genterapilægemiddel, der udtrykker human koagulationsfaktor IX. Det er en non-replikerende, rekombinant adenoassocieret virus-serotype 5 (AAV5)-baseret vektor, der indeholder et kodon-optimeret cDNA af det humane koagulationsfaktor IX-variant R338L (FIX-Padua)-gen under kontrol af en lever-specifik promotor (LP1). Etranacogene dezaparvovec fremstilles i insektceller ved brug af rekombinant dna-teknologi.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Hver ml etranacogene dezaparvovec indeholder 1×10^{13} genomkopier (gc).

Hvert hætteglas indeholder et ekstraherbart volumen på 10 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som indeholder i alt 1×10^{14} genomkopier.

Det samlede antal hætteglas i hver pakning svarer til den pågældende patients dosisbehov, som afhænger af patientens legemsvægt (se pkt. 4.2 og 6.5).

Hjælpestof med kendt virkning:

Dette lægemiddel indeholder 35,2 mg natrium pr. hætteglas (3,52 mg/ml).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Hemgenix er indiceret til behandling af svær og moderat svær hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel) hos voksne patienter uden faktor IX-inhibitorer i anamnesen.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes under tilsyn af en læge med erfaring inden for behandling af hæmofili og/eller blødersygdomme. Dette lægemiddel skal administreres under forhold med forhåndenværende personale og udstyr til behandling af infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4.4 og 4.8).

Hemgenix bør kun administreres til patienter med påvist fravær af faktor IX-inhibitorer. I tilfælde af et positivt testresultat for humane faktor IX-inhibitorer skal der gennemføres en ny test inden for cirka 2 uger. Hvis både den første og den anden test er positiv, bør patienten ikke behandles med Hemgenix.

Før administration af Hemgenix skal der desuden udføres *baseline*-testning af leversundheden og bestemmelse af præeksisterende neutraliserende anti-AAV5-antistofniveauer; se pkt. 4.4.

Dosering

Den anbefalede dosis af Hemgenix er en enkelt dosis på 2×10^{13} gc/kg legemsvægt, svarende til 2 ml/kg legemsvægt, der administreres som en intravenøs infusion efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske (se pkt. 4.2 nedenfor og pkt. 6.6).

Hemgenix må kun administreres én gang.

Seponering af profylakse med eksogen human faktor IX

Der kan gå flere uger, før virkningen af behandling med etranacogene dezaparovec indtræder (se pkt. 5.1). Derfor kan der være behov for understøttende hæmostasebehandling med eksogen human faktor IX i de første uger efter infusion af etranacogene dezaparovec for at sikre tilstrækkelig faktor IX-dækning i de første dage efter behandlingen. Det anbefales at monitorere faktor IX-aktiviteten (f.eks. ugentligt i 3 måneder) efter dosisadministrationen for at følge patientens respons på etranacogene dezaparovec.

Hvis der anvendes en 1-trins koagulationsanalyse, der er baseret på aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) *in vitro*, til bestemmelse af faktor IX-aktivitet i patientens blodprøver, kan resultaterne for faktor IX-aktivitet i plasma både blive påvirket af den type aPTT-reagens og den referencestandard, der bliver anvendt i forbindelse med analysen. Dette er vigtigt at tage i betragtning i forbindelse med skift af laboratorium og/eller anvendte reagenser i forbindelse med analysen (se pkt. 4.4). Det anbefales derfor, at der bliver anvendt den samme analyse og de samme reagenser i forbindelse med monitorering af faktor IX-aktiviteten over tid.

Hvis øgede faktor IX-aktivitetsniveauer i plasma ikke bliver opnået eller falder, eller hvis blødning ikke kommer under kontrol eller vender tilbage, anbefales testning for faktor IX-inhibitorer efter dosisadministration samtidig med testning af faktor IX-aktiviteten.

Særlige populationer

Ældre population

Der er ingen anbefaling om dosisjustering hos ældre patienter. Der foreligger begrænsede data fra patienter på 65 år og derover (se pkt. 5.1).

Nedsat nyrefunktion

Der er ingen anbefaling om dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion af enhver grad.

Etranacogene dezaparovecs sikkerhed og virkning hos patienter med svært nedsat nyrefunktion og nyresygdom i slutstadiet er ikke blevet undersøgt (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ingen anbefaling om dosisjustering hos patienter med leversygdomme (se pkt. 4.3 og 5.2).

Etranacogene dezaparovecs sikkerhed og virkning hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt. Etranacogene dezaparovec er kontraindiceret hos patienter med akutte eller ukontrollerede kroniske leverinfektioner og hos patienter med kendt fremskreden leverfibrose eller cirrose (se pkt. 4.3). Det frarådes at anvende dette lægemiddel hos patienter med andre signifikante leversygdomme (se pkt. 4.4 og 5.2).

Patienter med hiv

Der er ingen anbefaling om dosisjustering hos hiv-positive patienter. Der foreligger begrænsede data fra patienter med kontrolleret hiv-infektion.

Pædiatrisk population

Etranacogene dezaparovecs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke blevet undersøgt. Der foreligger ingen data.

Administration

Hemgenix administreres som en enkelt dosis via intravenøs infusion efter fortynding af den påkrævede dosis med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Etranacogene dezaparovec må ikke administreres som en intravenøs push- eller bolusinjektion.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Infusionshastighed

Det fortyndede produkt skal administreres ved en konstant infusionshastighed på 500 ml/time (8 ml/min).

- I tilfælde af en infusionsreaktion under administration skal infusionshastigheden nedsættes eller infusionen stoppes for at sikre patienttolerabilitet. Hvis infusionen bliver stoppet, kan den genstartes ved en langsommere hastighed, når infusionsreaktionen er forsvundet (se pkt. 4.4).
- Hvis infusionshastigheden bliver nedsat, eller infusionen bliver stoppet og genstartet, skal opløsningen med etranacogene dezaparovec administreres inden for opbevaringstiden for fortyndet etranacogene dezaparovec, dvs. inden for 24 timer efter klargøring af dosis (se pkt. 6.3).

For detaljerede instruktioner om klargøring, håndtering, foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering, og bortskaffelse af Hemgenix, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Aktive infektioner, enten akutte eller ukontrollerede kroniske.
- Patienter med kendt fremskreden leverfibrose eller cirrose (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Påbegyndelse af behandling med Hemgenix

Patienter med præeksisterende antistoffer over for AAV5-vektorkapsid

Inden behandlingen med Hemgenix skal patienternes titer af præeksisterende neutraliserende anti-AAV5-antistoffer bestemmes.

Præeksisterende neutraliserende anti-AAV5-antistoffer med en titer over 1:678 kan hæmme transgenetisk ekspression på det ønskede terapeutiske niveau og dermed reducere virkningen af Hemgenix-behandling.

Der er begrænsede data fra patienter med neutraliserende anti-AAV5-antistoffer over 1:678. Hos 1 patient med præeksisterende neutraliserende anti-AAV5-antistoffer med en titer på 1:3212 i det kliniske studie blev der ikke set nogen faktor IX-ekspression, og det var nødvendigt at genstarte eksogen faktor IX-profylakse (se pkt. 5.1).

I de kliniske studier med etranacogene dezaparvovec var de gennemsnitlige faktor IX-aktivitetsniveauer i patientundergruppen med detekterbare præeksisterende neutraliserende anti-AAV5-antistoffer med en titer på op til 1:678 inden for samme interval som i patientundergruppen uden detekterbare præeksisterende neutraliserende anti-AAV5-antistoffer, men numerisk lavere. Begge patientgrupper (med og uden detekterbare præeksisterende neutraliserende anti-AAV5-antistoffer) udviste imidlertid forbedret hæmostatisk beskyttelse efter administration af etranacogene dezaparvovec sammenlignet med standardbehandling med faktor IX-profylakse (se pkt. 5.1).

Leverfunktion ved baseline

Inden behandlingen med Hemgenix skal patientens levertransaminaser vurderes, og der skal gennemføres ultralydsundersøgelse og elastografi af leveren. Dette omfatter:

- Enzymtest (alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT), alkalisk phosphatase (ALP) og total bilirubin). Der skal indhentes ALAT-testresultater inden for 3 måneder før behandlingen, og ALAT-testning skal gentages mindst én gang inden administration af Hemgenix for at fastlægge patientens ALAT-*baseline*.
- Der skal indhentes ultralyds- og elastografivurderinger af leveren inden for 6 måneder før administration af Hemgenix.

I tilfælde af radiologiske leverabnormiteter og/eller vedvarende forhøjede leverenzzymer bør det overvejes at konsultere en hepatolog for at vurdere egnetheden af Hemgenix (se oplysningerne om monitorering af leverfunktionen og faktor IX nedenfor).

Infusionsrelaterede reaktioner – under eller kort tid efter infusion af Hemgenix

Infusionsreaktioner, herunder overfølsomhedsreaktioner og anafylaksi, kan forekomme (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres tæt for infusionsreaktioner i hele infusionsperioden og i mindst 3 timer efter afslutning af infusionen.

Den anbefalede infusionshastighed, der er angivet i pkt. 4.2, skal overholdes nøje for at sikre patienttolerabilitet.

Ved mistanke om en infusionsreaktion skal infusionshastigheden nedsættes, eller infusionen stoppes (se pkt. 4.2). Baseret på en klinisk vurdering kan det overvejes at give behandling med f.eks. et kortikosteroid eller antihistamin for at håndtere en infusionsreaktion.

Monitorering efter behandlingen med Hemgenix

Hepatotoksicitet

Intravenøs administration af en lever-kontrolleret AAV-vektor kan potentielt medføre forhøjede levertransaminaser (transaminitis). Det antages, at transaminitis opstår som følge af immunmedieret beskadigelse af transducerede hepatocytter og kan reducere den terapeutiske virkning af genterapien.

I kliniske studier med etranacogene dezaparvovec blev der set forbigående, asymptomatiske og primært milde transaminasestigninger, oftest inden for de første 3 måneder efter administration af etranacogene dezaparvovec. Disse transaminasestigninger forsvandt enten spontant eller med kortikosteroidbehandling (se pkt. 4.8).

Inden behandlingen bør patientens levertransaminaser vurderes, og der bør gennemføres ultralydsundersøgelse og elastografi af leveren for at reducere risikoen for potentiel hepatotoksicitet (se pkt. 4.2). Efter administration af Hemgenix bør transaminaser monitoreres tæt, f.eks. en gang om ugen i mindst 3 måneder. Kortikosteroidbehandling med nedtrapning bør overvejes i tilfælde af ALAT-stigninger til over den øvre normalgrænse eller til det dobbelte af patientens *baseline*-niveau, ledsaget af undersøgelser af human faktor IX-aktivitet (se pkt. 4.4 "Leverfunktion og faktor IX-monitorering"). Regelmæssig, opfølgende monitorering af transaminaser anbefales hos alle patienter, der har udviklet forhøjede leverenzzymer, indtil leverenzzymerne er vendt tilbage til *baseline*-værdierne.

Etranacogene dezaparvovecs sikkerhed er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, herunder cirrose, svær leverfibrose (f.eks. tydende på eller svarende til sygdom på stadie 3 iht. METAVIR [Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis] eller en leverelastografi (FibroScan)-score ≥ 9 kPa) eller ukontrolleret hepatitis B og C (se pkt. 4.3 og 5.2).

Faktor IX-analyser

Testresultaterne for faktor IX-aktivitet er lavere ved brug af kromogene substratanalyser (CSA) end ved brug af 1-trins koagulationsanalyser (OSA).

I kliniske studier frembragte CSA-målinger lavere værdier for faktor IX-aktivitet efter dosisadministration med et gennemsnitsforhold for CSA/OSA-faktor IX-aktivitet fra 0,408 til 0,547 (se pkt. 5.1).

Monitorering af leverfunktion og faktor IX

I de første 3 måneder efter administration af Hemgenix er formålet med monitorering af leveren og faktor IX at detektere stigninger i ALAT, som kan være ledsaget af nedsat faktor IX-aktivitet og være en indikation på, at der er behov for at iværksætte kortikosteroidbehandling (se pkt. 4.2 og 4.8). Efter de første 3 måneder er formålet med monitorering af leveren og faktor IX at vurdere henholdsvis leverens sundhed og blødningsrisikoen rutinemæssigt.

Der bør indhentes en *baseline*-vurdering af leverens sundhed (herunder leverfunktionsprøver, der er indhentet inden for de seneste 3 måneder, og en nylig fibrosevurdering, der er foretaget inden for de seneste 6 måneder ved hjælp af en billeddiagnostisk metode, såsom ultralydselastografi, eller laboratorieprøver) inden administration af Hemgenix. Der bør indhentes mindst to ALAT-målinger inden administration eller anvendes et gennemsnit af tidligere ALAT-målinger (for eksempel fra de seneste 4 måneder) for at fastlægge patientens *baseline*-ALAT. For at justere monitoreringen bedst i forhold til patientens individuelle tilstand anbefales det, at leverfunktionsvurderingen foretages på multidisciplinær vis med inddragelse af en hepatolog.

For at minimere indvirkningen af variabilitet mellem forskellige laboratorier anbefales det (hvor det er muligt) at anvende det samme laboratorium til testning af leverfunktionen ved *baseline* og til monitorering over tid, særligt i tidsperioden hvor der træffes beslutning vedrørende kortikosteroidbehandling.

Efter administration bør patientens ALAT- og faktor IX-aktivitetsniveau monitoreres i henhold til tabel 1. For at understøtte tolkningen af ALAT-resultater bør ALAT-monitoreringen ledsages af monitorering af ASAT og kreatinfosfokinase (CPK) som en hjælp til udelukkelse af alternative årsager til ALAT-stigninger (herunder potentielt hepatotoksiske lægemidler eller stoffer, alkoholforbrug eller intensiv træning). Kortikosteroidbehandling kan være indiceret på baggrund af patientens ALAT-stigninger (se Kortikosteroidregime). Monitorering bør ske ugentligt og efter klinisk behov under kortikosteroidnedtrapning.

Behandlerne bør sikre sig, at patienterne står til rådighed for hyppig monitorering af hepatiske laboratorieparametre og faktor IX-aktivitet efter administration.

Tabel 1: Monitorering af leverfunktion og faktor IX-aktivitet

	Målinger	Tidsperiode	Monitoreringshyppighed^a
Før administration	Leverfunktionstest	Inden for 3 måneder inden infusion	Baseline-måling
	Nylig fibrosevurdering	Inden for 6 måneder inden infusion	
Efter administration	ALAT ^b og faktor IX-aktivitet	De første 3 måneder	Ugentligt

		Måned 4 til 12 (år 1)	Hver 3. måned
		År 2	<ul style="list-style-type: none"> • Hver 6. måned hos patienter med faktor IX-aktivitetsniveauer > 5 IE/dl (se Faktor IX-analyser) • Overvej hyppigere monitorering hos patienter med faktor IX-aktivitetsniveauer ≤ 5 IE/dl, og tag stabiliteten af faktor IX-niveauer og tegn på blødning i betragtning.
		Efter år 2	<ul style="list-style-type: none"> • Hver 12. måned hos patienter med faktor IX-aktivitetsniveauer > 5 IE/dl (se Faktor IX-analyser) • Overvej hyppigere monitorering hos patienter med faktor IX-aktivitetsniveauer ≤ 5 IE/dl, og tag stabiliteten af faktor IX-niveauer og tegn på blødning i betragtning.

^a Monitorering bør ske ugentligt eller efter klinisk behov under kortikosteroidnedtrapning. Justering af monitoringshyppigheden kan også være indiceret, afhængigt af den enkelte situation.

^b ALAT-monitoreringen bør ledsages af ASAT- og CPK-monitorering med henblik på udelukkelse af andre årsager til ALAT-stigninger (herunder potentielt hepatotoksiske lægemidler eller stoffer, alkoholforbrug eller intensiv træning).

Hvis en patient vender tilbage til profylaktisk brug af faktor IX-koncentrater/hæmostatiske midler med henblik på hæmostatisk kontrol, skal det overvejes at følge monitorings- og håndteringsinstrukserne for disse midler. En årlig helbredsundersøgelse bør omfatte leverfunktionstest.

Kortikosteroidregime

Efter administration af etranacogene dezaparvovec vil der opstå et immunrespons på AAV5-kapsidproteinet. Dette kan i nogle tilfælde medføre stigninger i levertransaminaser (transaminitis) (se ovenfor og pkt. 4.8). I tilfælde af ALAT-stigninger til niveauer over den øvre normalgrænse eller til det dobbelte af patientens *baseline* inden for de første 3 måneder efter dosisadministrationen, bør kortikosteroidbehandling overvejes med henblik på at dæmpe immunresponsen, f.eks. startende med 60 mg/dag oral prednisolon eller prednison (se tabel 2).

Det anbefales desuden at vurdere andre potentielle årsager til ALAT-stigningen, herunder administration af potentielt hepatotoksiske lægemidler eller stoffer, alkoholforbrug eller intensiv træning. Det bør overvejes at måle ALAT-niveauerne igen inden for 24 til 48 timer og, om klinisk indiceret, at gennemføre yderligere test for at udelukke andre ætiologier.

Tabel 2. Anbefalet prednisolonbehandling ved ALAT-stigninger:

Tidsperiode	Dosis af oral prednisolon (mg/dag)*
Uge 1	60
Uge 2	40
Uge 3	30

Uge 4	30
Vedligeholdelsesdosis indtil ALAT-niveauet vender tilbage til <i>baselineniveauet</i>	20
Dosisnedtrækning efter opnåelse af baselineniveau	Reducer den daglige dosis med 5 mg/uge

*Der kan også anvendes lægemidler, der er ækvivalente med prednisolon. I tilfælde af behandlingssvigt med prednisolon eller kontraindikation for prednisolon kan det også overvejes at anvende et kombineret immunundertrykkende regime eller en anden immunundertrykkende behandling (se pkt. 4.5). Det anbefales desuden at gennemføre en multidisciplinær konsultation med inddragelse af en hepatolog med henblik på at justere alternativet til kortikosteroider og monitoreringen bedst muligt i forhold til den enkelte patients tilstand.

Risiko for tromboemboliske hændelser

Sammenlignet med den generelle population har patienter med hæmofili B lavere risiko for tromboemboliske hændelser (f.eks. pulmonal tromboemboli eller dyb venetrombose) som følge af medfødte forstyrrelser i koagulationskaskaden. Når hæmofili B-symptomerne bliver mindsket i forbindelse med genoprettelsen af faktor IX-aktivitet, kan patienterne have samme potentielle risiko for tromboemboli som den generelle population uden hæmofili.

Hos patienter med hæmofili B og præeksisterende risikofaktorer for tromboemboliske hændelser, såsom anamnese med kardiovaskulær eller kardiometabolisk sygdom, arteriosklerose, hypertension, diabetes eller høj alder, kan den potentielle risiko for trombogenicitet være højere.

I de kliniske studier med etranacogene dezaparvovec blev der ikke rapporteret om behandlingsrelaterede tromboemboliske hændelser (se pkt. 5.1). Endvidere blev der ikke set suprafysiologiske faktor IX-aktivitetsniveauer.

Kontraception i relation til *shedding* af transgenetisk dna i sæden

Mandlige patienter skal informeres om, at de selv eller deres kvindelige partnere i den fertile alder skal anvende prævention (se pkt. 4.6).

Donation af blod, organer, væv og celler

Patienter behandlet med Hemgenix må ikke donere blod, organer, væv og celler til transplantation. Denne oplysning anføres i patientkortet, som skal udleveres til patienten efter behandling.

Immunkompromitterede patienter

I de kliniske studier med etranacogene dezaparvovec blev der ikke inkluderet nogen immunkompromitterede patienter, herunder patienter, der havde fået immunundertrykkende behandling inden for 30 dage før infusion af etranacogene dezaparvovec. Dette lægemiddels sikkerhed og virkning hos sådanne patienter er ikke klarlagt. Anvendelse hos immunkompromitterede patienter baseres på lægens skøn under hensyntagen til patientens generelle helbred og muligheden for brug af kortikosteroider efter behandlingen med etranacogene dezaparvovec.

Hiv-positive patienter

Der foreligger begrænsede kliniske data fra patienter med kontrolleret hiv-infektion, der har fået behandling med etranacogene dezaparvovec (se pkt. 4.2 og 5.1).

Sikkerheden og virkningen hos patienter med hiv-infektion, som ikke er under kontrol med antiviral behandling, som påvist ved CD4+-tal $\leq 200/\mu\text{l}$, er ikke klarlagt i kliniske studier med etranacogene dezaparvovec (se pkt. 4.3).

Patienter med aktive eller ukontrollerede kroniske infektioner

Der er ingen klinisk erfaring med administration af etranacogene dezaparvovec hos patienter med akutte infektioner (såsom akutte luftvejsinfektioner eller akut hepatitis) eller ukontrollerede kroniske infektioner (såsom aktiv kronisk Hepatitis B). Det er muligt, at sådanne akutte eller ukontrollerede infektioner kan påvirke responset på Hemgenix og reducere lægemidlets virkning og/eller forårsage bivirkninger. Hos patienter med sådanne infektioner er behandling med Hemgenix kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Hvis der er tegn eller symptomer på akut eller ukontrolleret kronisk aktiv infektion, skal behandlingen med Hemgenix udskydes, indtil infektionen er forsvundet eller under kontrol.

Patienter med faktor IX-inhibitorer og monitorering for udvikling af faktor IX-inhibitorer

Der er ingen klinisk erfaring med administration af etranacogene dezaparvovec hos patienter, der har eller har haft faktor IX-inhibitorer. Det vides ikke, om, eller i hvilken grad, sådanne præeksisterende faktor IX-inhibitorer kan påvirke Hemgenix' sikkerhed eller virkning. Hos patienter med faktor IX-inhibitorer i anamnesen er behandling med Hemgenix ikke indiceret (se pkt. 4.1).

I de kliniske studier med etranacogene dezaparvovec havde patienterne ingen detekterbare faktor IX-inhibitorer ved *baseline*, og der blev ikke set dannelse af inhibitorer over for etranacogene dezaparvovec efter behandlingen (se pkt. 5.1).

Patienterne skal monitoreres for udvikling af faktor IX-inhibitorer efter administration af Hemgenix ved hjælp af relevante kliniske observationer og laboratorieprøver.

Anvendelse af faktor IX-koncentrater eller hæmostatiske midler efter behandling med etranacogene dezaparvovec

Efter administration af etranacogene dezaparvovec:

- Faktor IX-koncentrater/hæmostatiske midler kan anvendes i tilfælde af invasive procedurer, kirurgi, traume eller blødninger i overensstemmelse med gældende retningslinjer for behandling af hæmofili og baseret på patientens aktuelle faktor IX-aktivitetsniveau.
- Hvis patientens faktor IX-aktivitetsniveau konsekvent er under 5 IE/dl, og patienten har oplevet tilbagevendende episoder med spontane blødninger, skal det overvejes at anvende faktor IX-koncentrater for at minimere sådanne episoder i overensstemmelse med gældende retningslinjer for behandling af hæmofili. Target joints skal behandles i overensstemmelse med relevante behandlingsretningslinjer.

Gentagen behandling og indvirkning på andre AAV-medierede behandlinger

Det vides endnu ikke, om, eller under hvilke forhold, Hemgenix-behandling kan gentages, og i hvilken udstrækning udviklede endogene krydsreagerende antistoffer kan interagere med AAV-vektorkapsider, der anvendes i forbindelse med andre genterapier, og potentielt påvirke behandlingseffekten af disse (se pkt. 4.4 ovenfor).

Risiko for malignitet som følge af vektorintegration

Der er gennemført en analyse af integrationssteder på leverprøver fra én patient behandlet med Hemgenix i kliniske studier. Prøverne blev indhentet ét år efter dosisadministrationen. Der blev set vektorintegration i humant genom-dna i alle prøverne.

Den kliniske relevans af individuelle integrationshændelser er for nuværende ikke klarlagt, men det er anerkendt, at individuel integration i humant genom potentielt kan bidrage til en risiko for malignitet.

I de kliniske studier blev der ikke identificeret nogen maligniteter i relation til behandling med etranacogene dezaparvovec (se pkt. 5.1 og 5.3). I tilfælde af indtræden af malignitet skal den behandlende læge kontakte indehaveren af markedsføringstilladelsen for at få instrukser om indhentning af patientprøver med henblik på undersøgelse for potentiel vektorintegration og analyse af integrationsstedet.

Det anbefales, at patienter med præeksisterende risikofaktorer for hepatocellulært karcinom (såsom leverfibrose, hepatitis C eller B, ikke-alkoholisk fedtleversygdom) får foretaget regelmæssige ultralydsscanninger og monitoreres regelmæssigt for stigninger i alfa-føtoprotein (AFP) (f.eks. årligt) i mindst 5 år efter administration af Hemgenix (se også pkt. 4.3).

Langsigtet opfølgning

Patienterne forventes at blive optaget i et opfølgningsstudie med henblik på at følge hæmofilipatienter i 15 år for at dokumentere den langsigtede sikkerhed og virkning af genterapi med Hemgenix.

Natrium- og kaliumindhold

Dette lægemiddel indeholder 35,2 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 1,8 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Inden administration af etranacogene dezaparvovec skal patientens eksisterende lægemidler gennemgås for at beslutte, om de skal ændres for at undgå de forventede interaktioner, der er beskrevet i dette punkt.

Patienternes samtidige medicinering skal monitoreres efter administration af etranacogene dezaparvovec, især i det første år, og behovet for at ændre samtidige lægemidler på baggrund af patientens hepatiske sundhedsstatus og risiko skal evalueres. Ved opstart af et nyt lægemiddel anbefales det at monitorere ALAT- og faktor IX-aktivitetsniveauet tæt (f.eks. en gang om ugen eller hver anden uge i den første måned) for at vurdere potentielle indvirkninger på begge niveauer.

Der er ikke udført *in vivo*-interaktionsstudier.

Hepatotoksiske lægemidler eller stoffer

Der er begrænset erfaring med brug af dette lægemiddel hos patienter, der får hepatotoksiske lægemidler eller bruger hepatotoksiske stoffer. Etranacogene dezaparvovecs sikkerhed og virkning under sådanne omstændigheder er ikke blevet klarlagt (se pkt. 4.4).

Før administration af etranacogene dezaparvovec hos patienter, der får potentielt hepatotoksiske lægemidler eller bruger andre hepatotoksiske midler (herunder alkohol, potentielt hepatotoksiske urtepræparater og kosttilskud), og i forbindelse med beslutningstagen om acceptabiliteten af sådanne midler efter behandling med etranacogene dezaparvovec skal læger tage i betragtning, at de kan reducere virkningen af etranacogene dezaparvovec og øge risikoen for mere alvorlige hepatiske reaktioner, særligt i det første år efter administration af etranacogene dezaparvovec (se pkt. 4.4).

Interaktioner med midler, der kan reducere eller øge plasmakoncentrationen af kortikosteroider

Midler, der kan reducere eller øge plasmakoncentrationen af kortikosteroider (f.eks. midler, der inducerer eller hæmmer cytochrom P450 3A4), kan nedsætte virkningen af kortikosteroidregimet eller øge kortikosteroidbivirkninger (se pkt. 4.4).

Vaccinationer

Inden infusion af etranacogene dezaparvovec skal det sikres, at patientens vaccinationer er ajour. Det kan være nødvendigt at tilpasse patientens vaccinationsplan i forhold til samtidig immunmodulerende behandling (se pkt. 4.4). Der bør ikke administreres levende vacciner til patienter i immunmodulerende behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder, der er fertile

Der er ikke udført dedikerede dyreforsøg vedrørende fertilitet/embryoføtale virkninger, der dokumenterer, hvorvidt brug hos kvinder i den fertile alder og under graviditet kan være skadeligt for det nyfødte barn (teoretisk risiko for integration af viral vektor i fosterceller via vertikal overførsel). Der foreligger ikke data til at anbefale en specifik varighed af svangerskabsforebyggende foranstaltninger hos fertile kvinder. Derfor er Hemgenix frarådet hos kvinder i den fertile alder.

Prævention efter administration til mænd

I kliniske studier kunne transgenetisk dna detekteres midlertidigt i sæden efter administration af etranacogene dezaparovec (se pkt. 5.2).

Behandlede patienter med reproduktionspotentialer og deres fertile kvindelige partnere skal undgå eller udskyde graviditet ved at bruge barriereprævention i 12 måneder efter administration af etranacogene dezaparovec

For at minimere den potentielle risiko for paternel kimbaneoverførsel må mænd, der bliver behandlet med Hemgenix, ikke donere sæd (se pkt. 4.4).

Graviditet

Der foreligger ingen erfaring med brug af dette lægemiddel under graviditet. Der er ikke udført reproduktionsstudier med Hemgenix hos dyr. Det vides ikke, om dette lægemiddel kan forårsage fosterskader, hvis det bliver administreret til en gravid kvinde, eller om det kan påvirke reproduktionsevnen. Hemgenix bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om etranacogene dezaparovec udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Hemgenix må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Virkningen på mandlig fertilitet er blevet vurderet i dyreforsøg med mus. Der blev ikke set nogen uønsket virkning på fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Infusion af etranacogene dezaparovec kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af de potentielle bivirkninger, såsom forbigående svimmelhed, træthed og hovedpine, der er indtrådt kort tid efter administration af etranacogene dezaparovec, skal patienter informeres om, at de skal være forsigtige med at føre motorkøretøj og betjene maskiner, indtil de er sikre på, at dette lægemiddel ikke påvirker evnen dertil (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofil

De hyppigst rapporterede bivirkninger i kliniske studier med etranacogene dezaparovec var hovedpine (meget almindelig; 31,6 % af patienterne), ALAT-stigninger (meget almindelig; 22,8 % af patienterne), ASAT-stigninger (meget almindelig; 17,5 % af patienterne) og influenzalignende sygdom (meget almindelig; 14 % af patienterne).

Bivirkningstabel

Tabel 3 indeholder en oversigt over bivirkninger fra kliniske studier med etranacogene dezaparovec hos 57 patienter. Bivirkningerne er klassificeret i henhold til MedDRAs systemorganklasser og hyppigheder. Bivirkningerne er anført i henhold til følgende hyppighedskategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedskategori er bivirkningerne anført efter faldende hyppighed.

Tabel 3. Bivirkninger fra kliniske studier med etranacogene dezaparovec

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning (Foretrukken term)	Hyppighed pr. patient
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig
	Svimmelhed	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Undersøgelser	Influenzalignende sygdom	Meget almindelig
	Træthed, utilpashed	Almindelig
	Stigning i alaninaminotransferase, stigning i aspartataminotransferase, stigning i C-reaktivt protein	Meget almindelig
	Stigning i kreatinfosfokinase i blodet, stigning i bilirubin i blodet	Almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Infusionsrelateret reaktion (overfølsomhed, reaktion på infusionsstedet, svimmelhed, øjenkløe, blussen, øvre mavesmerter, urticaria, brystgener, pyreksi)	Meget almindelig*

*Hyppigheden er udledt af de samlede infusionsrelaterede reaktioner ved et lignende medicinsk koncept. Individuelle infusionsreaktioner forekom hos 1 til 2 forsøgspatienter med hyppigheden almindelig (incidens på 1,8 til 3,5 %).

Abnorme leverprøver

Tabel 4 viser abnormiteter i leverprøver efter administration af Hemgenix. ALAT-stigninger er yderligere karakteriseret, eftersom de kan være ledsaget af nedsat faktor IX-aktivitet og være en indikation på, at der er behov for at iværksætte kortikosteroidbehandling (se pkt. 4.4).

Tabel 4. Abnorme leverprøver hos patienter, der fik 2×10^{13} gc/kg legemsvægt etranacogene dezaparovec i kliniske studier

Stigninger i laboratorieparametre ^a	Antal patienter (%) N = 57
ALAT-stigninger > ULN^b	23 (40,4 %)
> ULN – 3,0 x ULN ^c	17 (29,8 %)
> 3,0 – 5,0 x ULN ^d	1 (1,8 %)
> 5,0 – 20,0 x ULN ^c	1 (1,8 %)
ASAT-stigninger > ULN^b	24 (42,1 %)
> ULN – 3,0 x ULN ^c	19 (33,3 %)
> 3,0 – 5,0 x ULN ^d	4 (7,0 %)
Bilirubin-stigninger > ULN^b	14 (24,6 %)
> ULN – 1,5 x ULN ^c	12 (21,1 %)

Forkortelser: ULN = Øvre normalgrænse; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

^aVærdien med den højeste CTCAE-grad efter dosisindgivelse er anført

^bIkke alle patienter med abnorme laboratorieresultater > ULN nåede CTCAE-grad 1 på grund af forhøjede *baseline*-niveauer

^cCTCAE-grad 1

^dCTCAE-grad 2

°CTCAE-grad 3

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner

I de kliniske studier med etranacogene dezaparvovec blev der set infusionsrelaterede reaktioner af mild til moderat sværhedsgrad hos 7/57 (12,3 %) forsøgsdeltagere. Infusionen blev midlertidigt afbrudt hos 3 patienter og genoptaget ved en langsommere infusionshastighed efter behandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider. Hos 1 patient blev infusionen stoppet og ikke genoptaget (se pkt. 5.1).

Immunmedieret transaminitis

I de kliniske studier opstod der bivirkninger under behandlingen i form af ALAT-stigninger hos 13/57 (22,8 %) patienter. ALAT-stigningerne indtrådte fra dag 22 til 787 efter dosisindgivelsen. Ni ud af de 13 patienter med ALAT-stigninger fik et kortikosteroidforløb med nedtrapning. Den gennemsnitlige varighed af kortikosteroidbehandlingen hos disse patienter var 81,4 dage. Ni af de 13 patienter med ALAT-stigninger oplevede også ASAT-stigninger. Alle bivirkninger i form af ALAT-stigninger, der indtrådte under behandlingen, var ikke-almindelige og forsvandt i løbet af 3 til 127 dage.

Immunogenicitet

I de kliniske studier med etranacogene dezaparvovec blev der ikke set udvikling af faktor IX-inhibitorer.

Der blev set et forventet, vedvarende humoralt immunrespons på det administrerede AAV5-kapsid hos alle patienter, der blev behandlet med etranacogene dezaparvovec. Anti-AAV5-antistof-niveauet steg til over den øverste kvantifikationsgrænse på 1:8748 inden for 3 uger efter dosisindgivelsen og var stadig over den øvre kvantifikationsgrænse 24 måneder efter dosisindgivelsen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen data fra kliniske studier vedrørende overdosis af etranacogene dezaparvovec.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Blodkoagulationsfaktorer, ATC-kode: B02BD16

Virkningsmekanisme

Etranacogene dezaparvovec er et genterapi-produkt, der er udviklet med henblik på at introducere en kopi af den dna-sekvens, der koder for human faktor IX, i hepatocytterne for at adressere årsagen til hæmofili B-sygdom. Etranacogene dezaparvovec består af en kodon-optimeret kodende dna-sekvens af gain-of-function Padua-varianten af human faktor IX (hFIXco-Padua), under kontrol af den leverspecifikke LP1-promotor, indkapslet i en ikke-replikerende rekombinant adenoassocieret virusvektor af serotype 5 (AAV5) (se pkt. 2.1).

Efter en enkelt intravenøs infusion retter etranacogene dezaparvovec sig præferentielt mod leverceller, hvor vektor-dna'et næsten udelukkende findes i episomal form (se pkt. 5.3 nedenfor). Efter transduktion leder etranacogene dezaparvovec til langsigtet leverspecifik ekspression af faktor IX-Padua-protein. Som følge deraf afhjælper etranacogene dezaparvovec helt eller delvist manglen på cirkulerende prokoagulerende faktor IX-aktivitet hos patienter med hæmofili B.

Klinisk virkning og sikkerhed

Etranacogene dezaparovecs sikkerhed og virkning er blevet evalueret i 2 prospektive, ublindede enkeltdosis- og enkeltarmsstudier: et fase 2b-studie udført i USA og et multinationalt fase 3-studie udført i USA, UK og EU. I begge studier blev der optaget mandlige patienter (legemsvægtinterval: 58 til 169 kg) med moderat svær eller svær hæmofili B (faktor IX-aktivitet ≤ 2 %; N=3 i fase 2b og N=54 i fase 3), som fik en enkelt intravenøs dosis på 2×10^{13} gc/kg legemsvægt etranacogene dezaparovec og indgik i en opfølgingsperiode på 5 år.

I det pivotale fase 3-studie fuldførte i alt N=54 mandlige patienter i alderen 19 til 75 år ved optagelsen i studiet (n=47 ≥ 18 og < 65 år; n=7 ≥ 65 år) med moderat svær eller svær hæmofili B en ≥ 6 -måneders observerende indkøringsfase med standardprofylakse med faktor IX, hvorefter patienterne fik en enkelt intravenøs dosis af etranacogene dezaparovec. Efter behandlingen var der regelmæssige opfølgingsbesøg, og 53/54 patienter fuldførte mindst 18 måneders opfølgning. Én patient, som var 75 år ved screeningen, døde af kardiogent shock 15 måneder efter dosisadministration, en hændelse, som blev bekræftet ikke at være relateret til behandlingen. De resterende 53/54 patienter fortsatte opfølgningen i 5 år i alt efter dosisadministration. Blandt disse fik 1 patient en delvis dosis (10 %) af etranacogene dezaparovec som følge af en infusionsreaktion under infusionen. Alle patienterne var i profylaktisk faktor IX-erstatningsterapi inden administration af etranacogene dezaparovec. Præeksisterende neutraliserende anti-AAV5-antistoffer var til stede hos 21/54 (38,9 %) patienter ved *baseline*. Det primære effektmål for fase 3-studiet var at vurdere reduktionen i den årlige blødningsrate (ABR) mellem måned 7 og 18 efter dosisindgivelsen, dvs. efter etablering af stabil faktor IX-ekspression inden for 6 måneder efter dosisadministration, sammenlignet med den observerende indkøringsperiode. Til dette formål blev alle blødningsepisoder, uanset investigators vurdering, taget i betragtning. Effekresultaterne viste superioritet for etranacogene dezaparovec i forhold til rutinemæssig faktor IX-profylakse (se tabel 5).

Tabel 5. Blødningshændelser og årlige blødningsrater

Antal	≥ 6 -måneders indkøringsperiode FAS (N=54)	7-18 måneder efter dosis FAS (N=54)	≥ 6 -måneders indkøringsperiode (N=53) ^{***}	7-18 måneder efter dosis (N=53) ^{***}
Antal patienter med blødninger	40 (74,1 %)	20 (37,0 %)	40 (75,5 %)	19 (35,8 %)
Antal patienter med nul blødninger	14 (25,9 %)	34 (63,0 %)	13 (24,5 %)	34 (64,2 %)
Antal blødninger af enhver art	136	54	136	49
Antal personår for blødningshændelser	33,12	49,78		
Justeret [*] ABR ^{**} (95 % CI) for blødninger af enhver art	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-reduktion (fra indkøring til efter behandling) 2-sidet 95 % Wald CI 1-sidet p-værdi ^{****}	-	64 % (36 %; 80 %) 0,0002		72 % (57 %; 83%) p < 0,0001
Antal patienter med svære blødninger	10 (18,5 %)	7 (13 %)	-	-
Antal patienter med meget svære blødninger	3 (5,6 %)	2 (3,7 %)	-	-
Justeret ABR for spontane blødninger 1-sidet p-værdi	1,52	0,44 p = 0,0034	-	-

Justeret ABR for ledblødninger 1-sidet p-værdi	2,35	0,51 p < 0,0001	-	-
Justeret ABR for traumatiske blødninger 1-sidet p-værdi	2,09	0,62 p < 0,0001	-	-

Forkortelser: ABR = årlig blødningsrate; FAS = fuldt analysesæt med alle 54 patienter, der fik en dosis; CI = konfidensinterval

*Justeret ABR: Justeret ABR-rate og sammenligning af ABR mellem indkøringsperioden og perioden efter behandling blev estimeret ud fra en statistisk model (dvs. ud fra en negativ binomial regressionsmodel med generaliserede estimerende ligninger for gentagne målinger, der tog højde for det parrede studiedesign med et offset-parameter for de forskellige indsamlingsperioder. Behandlingsperioden blev inkluderet som en kategorisk kovariat).

**ABR blev målt fra måned 7 til måned 18 efter infusion af etranacogene dezaparvovec for at sikre, at perioden repræsenterede transgenetisk steady state-ekspresion af faktor IX.

***Populationsdataene omfatter alle patienter, der fik administreret en dosis, med undtagelse af én patient med en præeksisterende neutraliserende anti-AAV5-antistof-titer på 1:3212, som ikke responderede på behandlingen, dvs. som ikke udviste faktor IX-ekspresion og -aktivitet efter dosisindgivelsen.

****1-sidet p-værdi $\leq 0,025$ efter behandling/indkøring < 1 blev betragtet som statistisk signifikant.

Efter en enkelt dosis etranacogene dezaparvovec blev der set klinisk relevante stigninger i faktor IX-aktiviteten, målt ved hjælp af en 1-trins (aPTT-baseret) analyse (se tabel 6). Faktor IX-aktiviteten blev også målt ved hjælp af kromogenanalyse, og resultaterne var lavere end resultaterne af 1-trins-analysen (aPTT-baseret) med et gennemsnitsforhold for kromogenanalyse- vs. 1-trins-analyse-faktor IX-aktivitet fra 0,408 til 0,547 fra måned 6 til måned 24 efter dosisadministrationen.

Tabel 6. Ukontamineret² faktor IX-aktivitet efter 6, 12, 18 og 24 måneder (FAS; 1-trins-analyse (aPTT-baseret))

	<i>Baseline</i> ¹ (N=54) ²	6 måneder efter dosis (N=51) ²	12 måneder efter dosis (N=50) ²	18 måneder efter dosis (N=50) ²	24 måneder efter dosis ⁵ (N=50) ²
Gennemsnit % (SD)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,40)	36,66 (18,96)
Median % (min.; maks.)	1,0 (1,0; 2,0)	37,30 (8,2; 97,1)	39,90 (5,9; 113,0)	33,55 (4,5; 122,9)	33,85 (4,7; 99,2)
Ændring i forhold til <i>baseline</i> LS-gennemsnit (SE) ³ 95 % CI 1-sidet p-værdi ⁴	n.a.	36,18 (2,432) 31,41; 40,95 p < 0,0001	38,81 (2,442) 34,01; 43,60 p < 0,0001	34,31 (2,444) 29,52; 39,11 p < 0,0001	34,13 (2,325) 29,57; 38,69 p < 0,0001

Forkortelser: aPTT = aktiveret partiel tromboplastintid; CI = konfidensinterval; FAS = fuldt analysesæt omfattende alle 54 patienter, der fik en dosis; LS = mindste kvadraters metode; maks. = maksimum; min. = minimum; n.a. = ikke relevant; SD = standardafvigelse; SE = standardfejl.

¹*Baseline*: *Baseline*-faktor IX-aktivitet blev imputeret på baggrund af forsøgsdeltagerens anamnesticke hæmofili B-sværhedsgrad, som dokumenteret i forsøgsjournalen. Hvis forsøgsdeltageren havde dokumenteret svær faktor IX-mangel (faktor IX-plasmaniveau $< 1\%$), blev *baseline*-faktor IX-aktivitetsniveauet imputeret som 1% . Hvis forsøgsdeltageren havde dokumenteret moderat svær faktor IX-mangel (faktor IX-plasmaniveau $\geq 1\%$ og $\leq 2\%$), blev *baseline*-faktor IX-aktivitetsniveauet imputeret som 2% .

²Ukontamineret: Blodprøver indhentet inden for 5 halveringstider efter brug af eksogen faktor IX blev udelukket. Både datoen og tidspunktet for brug af eksogen faktor IX og blodprøvetagning blev taget i betragtning i forbindelse med kontaminationsbestemmelse. Patienter med nul ukontaminerede værdier efter behandlingen fra centrallaboratoriet fik deres ændring i forhold til *baseline* sat til nul i forbindelse med denne analyse, og deres værdier efter *baseline* blev sat til en værdi svarende til deres *baseline*værdi. *Baseline*-faktor IX-aktivitet blev imputeret på baggrund af patientens anamnesticke hæmofili B-sværhedsgrad, som dokumenteret i forsøgsjournalen. FAS inkluderede 1 patient, som kun fik 10% af den planlagte dosis, 1 patient, som døde 15 måneder efter dosisindgivelsen på grund af urelateret samtidig sygdom, 1 patient med en præeksisterende neutraliserende anti-

AAV5-antistofiter på 1:3212, som ikke responderede på behandlingen, og 1 patient med kontamination med eksogen faktor IX. Således omfattede populationsdataene 54 til 50 patienter med ukontamineret prøvetagning.
³LS-gennemsnit (SE): gennemsnit af gentagne målinger i lineær blandet model med besøg som kategorisk kovariat.
⁴1-sidet p-værdi $\leq 0,025$ for værdier efter behandlingen over *baseline* blev betragtet som statistisk signifikant.
⁵For måned 24 var dataene baseret på en ad-hoc-analyse, og p-værdien blev ikke justeret for multiplicitet.

Indtræden af ekspresion af faktor IX-protein efter dosisadministration kunne påvises fra den første ukontaminede måling ved uge 3. Faktor IX-proteinets kinetiske profil i perioden efter behandlingen fulgte generelt samme tendens som faktor IX-aktivitet, selvom den var mere variabel.

Analysen af varigheden af faktor IX-aktivitet viste stabile faktor IX-niveauer fra 6 måneder op til 24 måneder. Analysen af varigheden af faktor IX-aktivitet efter administration viste samme tendens for etranacogene dezaparvovec som for forløberen, genterapien rAAV5-hFIX, der koder for human faktor IX af vildtypen, i et forudgående klinisk studie, som viste stabil faktor IX-aktivitet fra 6 måneder op til 5 år (se pkt. 5.3).

Selvom der generelt blev set numerisk lavere gennemsnitlig faktor IX-aktivitet hos patienter med præeksisterende neutraliserende anti-AAV5-antistoffer, blev der ikke identificeret nogen klinisk betydningsfuld korrelation mellem patienternes præeksisterende anti-AAV5-antistofiter og deres faktor IX-aktivitet 18 måneder efter dosisadministration (se tabel 7). Hos 1 patient med en præeksisterende anti-AAV5-antistofiter på 1:3212 ved screeningen blev der ikke set noget respons på behandlingen med etranacogene dezaparvovec, idet der ikke blev set nogen faktor IX-ekspresion eller -aktivitet.

Tabel 7. Endogene faktor IX-aktivitetsniveauer efter dosisindgivelse hos patienter med og uden præeksisterende neutraliserende anti-AAV5-antistoffer (FAS; 1-trins-analyse (aPTT-baseret))

	Antal patienter	Gennemsnitlig faktor IX-aktivitet (%) (SD)	Median faktor IX-aktivitet (%) (min.; maks.)	Ændring i forhold til baseline		
				LS-gennemsnit (SE) [†]	95 % CI	1-sidet p-værdi
Med præeksisterende neutraliserende anti-AAV5-antistoffer						
<i>Baseline</i>	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0; 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
Måned 6	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2; 90,4)	30,79 (3,827)	23,26; 38,32	< 0,0001
Måned 12	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5; 73,6)	31,59 (3,847)	24,02; 39,16	< 0,0001
Måned 18	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3; 57,9)	26,83 (3,854)	19,24; 34,41	< 0,0001
Måned 24	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1; 88,3)	28,35 (3,928)	20,62; 36,08	< 0,0001
Uden præeksisterende neutraliserende anti-AAV5-antistoffer						
<i>Baseline</i>	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0; 2,0)	n.a.	n.a.	n.a.
Måned 6	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4; 97,1)	39,46 (3,172)	33,23; 45,69	< 0,0001
Måned 12	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9; 113,0)	43,07 (3,176)	36,83; 49,31	< 0,0001
Måned 18	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5; 122,9)	38,72 (3,172)	32,49; 44,95	< 0,0001
Måned 24	33	38,55 (19,19)	35,40 (4,7; 99,2)	37,40 (2,933)	31,64; 43,16	< 0,0001

Forkortelser: FAS = fuldt analysesæt omfattende alle 54 patienter, der fik en dosis; aPTT = aktiveret partiel tromboplastintid; CI = konfidensinterval; LS = mindste kvadraters metode; maks. = maksimum; min. = minimum; n.a. = ikke relevant; SD = standardafvigelse; SE = standardfejls.

†LS-gennemsnit (SE): fra gentagne målinger i lineær blandet model med besøg som kategorisk kovariat.

I studiet blev der også påvist superioritet af etranacogene dezaparvovec 18 måneder efter dosisindgivelsen i forhold til rutinemæssig faktor IX-profylakse i indkøringsperioden (se tabel 8). ABR for faktor IX-behandlede blødningsepisoder i løbet af måned 7 til måned 18 efter dosisadministration blev reduceret med 77 % (se tabel 5).

Tabel 8. Årlige blødningsrater for faktor IX-behandlede blødningsepisoder

	≥ 6-måneders indkøringsperiode FAS (N=54)	7-18 måneder efter dosis FAS (N=54)
Antal patienter med faktor IX-behandlede blødninger	37/54 (68,5%)	15/54 (27,8%)
Antal faktor IX-behandlede blødninger	118	30
Justeret ABR (95% CI) for faktor IX-behandlede blødninger	3,65 (2,82; 4,74)	0,84 (0,41; 1,73)
ABR-ratio for faktor IX-behandlede blødninger (efter behandling i forhold til indkøring) 2-sidet 95 % Wald CI 1-sidet p-værdi	-	0,23 (0,12; 0,46) p < 0,0001
Justeret ABR (95% CI) for spontane blødninger behandlet med faktor IX	1,34 (0,87; 2,06)	0,45 (0,15; 1,39)
ABR-ratio for spontane blødninger behandlet med faktor IX (efter behandling i forhold til indkøring) 2-sidet 95 % Wald CI 1-sidet p-værdi	-	0,34 (0,11; 1,00) p = 0,0254
Justeret ABR (95% CI) for ledblødninger behandlet med faktor IX	2,13 (1,58; 2,88)	0,44 (0,19; 1,00)
ABR-ratio for ledblødninger behandlet med faktor IX (efter behandling i forhold til indkøring) 2-sidet 95 % Wald CI 1-sidet p-værdi	-	0,20 (0,09; 0,45) p < 0,0001

Forkortelser: ABR = årlig blødningsrate; FAS = fuldt analysesæt med alle 54 forsøgsdeltagere, der fik en dosis; CI = konfidensinterval

Det gennemsnitlige forbrug af faktor IX-erstatningsterapi faldt signifikant med 248.825,0 IE/år/patient (98,42 %; 1-sidet p < 0,0001) mellem måned 7 og 18 og med 248.392,6 IE/år/patient (96,2 %; 1-sidet p < 0,0001) mellem måned 7 og 24 efter behandling med etranacogene dezaparvovec sammenlignet med standardbehandling med rutinemæssig faktor IX-profylakse i indkøringsperioden. Fra dag 21 til og med måned 7 til 24 forblev 52 ud af 54 (96,3 %) behandlede patienter fri for kontinuerlig rutinemæssig faktor IX-profylakse.

Overordnet set blev der observeret lignende resultater 24 måneder efter dosisadministration i fase 3-studiet. Det skal bemærkes, at ingen af patienterne udviste tegn på neutraliserende inhibitorer over for etranacogene dezaparvovec-derivateret faktor IX i løbet af en periode på 2 år efter dosisadministration. På lignende vis udviste ingen af de 3 patienter i fase 2b-studiet tegn på neutraliserende inhibitorer i løbet af en periode på 3 år efter dosisadministration. De 3 patienter udviste klinisk relevante stigninger i faktor IX-aktivitet og fik seponeret deres rutinemæssige profylakse med faktor IX-erstatning i løbet af en periode på 3 år efter dosisadministration.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Hemgenix i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af hæmofili B (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fordeling, biotransformation og elimination

Det etranacogene dezaparovec-deriverede faktor IX-protein, der bliver dannet i leveren, forventes at gennemgå samme fordeling og katabolismeveje som det endogene, naturligt forekommende faktor IX-protein hos personer uden faktor IX-mangel (se pkt. 5.1).

Klinisk farmakokinetik ved *shedding*

Farmakokinetikken ved *shedding* er blevet karakteriseret efter administration af etranacogene dezaparovec ved brug af en følsom polymerasekædereaktionsanalyse (PCR-analyse) til detektion af dna-sekvenser i henholdsvis blod- og sædprøver. Analysen er følsom for transgenetisk dna, herunder fragmenter af nedbrudt dna. Den viser ikke, om dna'et er til stede i vektorkapsidet, i cellerne eller i væskefasen af matrixen (f.eks. blodplasma, sædvæske), eller om der er intakt vektor til stede.

I fase 3-studiet blev der observeret detekterbart vektor-dna med en maksimal vektor-dna-koncentration efter dosisadministration i blod (n = 53/54) og sæd (n = 42/54) efter en median tid (T_{max}) på henholdsvis 4 timer og 42 dage. Den gennemsnitlige maksimale koncentration var henholdsvis $2,2 \times 10^{10}$ kopier/ml og $3,8 \times 10^5$ kopier/ml i blod og sæd. Efter opnåelse af maksimum i en matrix falder koncentrationen af transgenetisk dna jævnt. *Shedding*-negativ status hos patienter var defineret som 3 på hinanden følgende prøver med en vektor-dna-koncentration under detektionsgrænsen (< LOD). Ved brug af denne definition opnåede i alt 56 % (30/54) af patienterne fravær af vektor-dna i blod og 69 % (37/54) i sæd ved måned 24. Mediantiden til fravær af *shedding* var 52,3 uger i blod og 45,8 uger i sæd 24 måneder efter dosisindgivelsen. Flere forsøgsdeltagere afleverede ikke det påkrævede antal blod- og sædprøver til vurdering af *shedding*-status i henhold til definitionen. I betragtning af *shedding*-resultaterne fra de sidste 2 på hinanden følgende tilgængelige prøver blev der identificeret i alt 40/54 (74 %) og 47/54 (87 %) patienter, som havde opnået fravær af vektor-dna i henholdsvis blod og sæd 24 måneder efter dosisadministration.

Farmakokinetik i særlige populationer

Patienter med nedsat nyrefunktion

I fase 3-studiet havde størstedelen (n=45) af patienterne normal nyrefunktion (kreatininclearance (CLcr) = ≥ 90 ml/min defineret ved Cockcroft-Gault-formlen), 7 patienter havde let nedsat nyrefunktion (CLcr = 60 til 89 ml/min), og 1 patient havde moderat nedsat nyrefunktion (CLcr = 30 til 59 ml/min). Der blev ikke set nogen klinisk relevante forskelle i faktor IX-aktiviteten blandt disse patienter.

Etranacogene dezaparovec er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CLcr = 15 til 29 ml/min) eller nyresygdom i slutstadiet (CLcr <15 ml/min).

Patienter med nedsat leverfunktion

I fase 3-studiet blev der ikke set klinisk relevante forskelle i faktor IX-aktivitetsniveauet hos patienter med forskellige grader af leversteatose ved baseline.

Patienter med svært nedsat leverfunktion og fremskreden fibrose er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.2 og 4.4).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Generel toksicitet

Der blev iværksat prækliniske studier med et genterapiprodukt, der gør brug af en rekombinant adenoassocieret virus-serotype 5 (rAAV5), som udtrykker vildtypen af human koagulationsfaktor IX (rAAV5-hFIX). Herefter blev etranacogene dezaparovec (rAAV5-hFIX-Padua) udviklet ud fra rAAV5-hFIX ved at introducere en 2-nukleotids ændring i transgenet for human faktor IX, hvorved den naturligt forekommende Padua-variant af faktor IX, som udviser signifikant forøget aktivitet, blev genereret (se pkt. 5.1).

NOAEL (No Observed-Adverse-Effect-Level) blev observeret ved 9×10^{13} gc/kg legemsvægt hos non-humane primater, hvilket er cirka 5 gange højere end dosen til mennesker på 2×10^{13} gc/kg legemsvægt. Biofordelingen af etranacogene dezaparovec og dets forløber, genterapien med human vildtype-faktor IX, er blevet vurderet hos mus og non-humane primater efter intravenøs administration (se pkt. 5.3). Dosisafhængig præferentiel fordeling til leveren blev bekræftet for begge vektorer og deres transgenetiske ekspression.

Genotoksicitet

Genotoksicitets- og reproduktionsrisici blev evalueret med rAAV5-hFIX. Analysen af integrationssteder i værtsgenom-dna blev udført på levervæv fra mus og non-humane primater, der fik injiceret rAAV5-hFIX i en dosis på op til $2,3 \times 10^{14}$ gc/kg legemsvægt, hvilket er cirka 10 gange højere end den kliniske dosis til mennesker. De genfundne rAAV5-hFIX-vektor-dna-sekvenser repræsenterede næsten udelukkende episomale former, som var non-integrerede i værts-dna'et. Det resterende lave niveau af integreret rAAV5-hFIX-dna blev fordelt igennem værtsgenomet uden præferentiel integration i gener, der er forbundet med mediering af malign transformation hos mennesker (se pkt. 4.4 Risiko for malignitet som følge af vektorintegration).

Karcinogenicitet

Der er ikke udført dedikerede karcinogenicitetsstudier med etranacogene dezaparovec. Der foreligger ingen fuldt tilstrækkelige dyremodeller til vurdering af etranacogene dezaparovecs tumorigene og karcinogene potentiale hos mennesker, men toksikologiske data tyder ikke på tumorigenicitet.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der er ikke udført dedikerede reproduktions- og udviklingstoksicitetsstudier, herunder embryoføtale vurderinger og fertilitetsvurderinger, med etranacogene dezaparovec, eftersom størstedelen af den patientpopulation, der skal behandles med Hemgenix, består af mænd. Risikoen for kimbaneoverførsel er blevet vurderet hos mus efter administration af $2,3 \times 10^{14}$ gc/kg legemsvægt rAAV5-hFIX, dvs. en dosis, der er cirka 10 gange højere end den anbefalede dosis til mennesker. Administrationen af rAAV5-hFIX resulterede i detekterbart vektor-dna i reproduktionsorganer og sæd hos handyr. Efter parring mellem disse mus og naive hundyr 6 dage efter administration blev der imidlertid ikke fundet rAAV5-hFIX-vektor-dna i hunnernes reproduktionsvæv eller hos afkommet, hvilket indikerer fravær af paternel kimbaneoverførsel.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saccharose
Polysorbat 20
Kaliumchlorid
Kaliumphosphat
Natriumchlorid
Natriumphosphat

Saltsyre (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

24 måneder

Efter fortynding

Efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske (se pkt. 6.6) kan Hemgenix opbevares ved 15 °C – 25 °C i infusionsposen, beskyttet mod lys. Administration af etranacogene dezaparvovec-dosen til patienten skal dog fuldføres inden for 24 timer efter klargøring af dosen. Efter fortynding er der påvist stabilitet i infusionsposer af polyethylen/polypropylen (PE/PP) copolymer uden polyvinylchlorid (PVC) med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C)

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Skal fortyndes før brug.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

10 ml opløsning i et hætteglas af type I-glas med prop (chlorobutylgummi), aluminiumsforsegling og flip-off-hætte.

Hemgenix leveres i et hætteglas, der indeholder 10 ml.

Det samlede antal hætteglas i hver færdigpakning er angivet på emballagen og svarer til den enkelte patients dosisbehov, som afhænger af patientens legemsvægt.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes før håndtering og administration af lægemidlet

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer (GMO'er).

Der skal bæres personlige værnemidler, herunder handsker, beskyttelsesbriller, beskyttelsesdragt og maske, i forbindelse med klargøring og administration af etranacogene dezaparvovec.

Klargøring af etranacogene dezaparvovec inden administration

1. Der skal anvendes aseptiske teknikker i forbindelse med klargøring og administration af etranacogene dezaparvovec.
2. Hætteglas med etranacogene dezaparvovec må kun anvendes én gang (hætteglas til engangsbrug).
3. Kontrollér den påkrævede dosis af etranacogene dezaparvovec på baggrund af patientens legemsvægt. Det samlede antal hætteglas i hver færdigpakning svarer til den enkelte patients dosisbehov, som afhænger af patientens legemsvægt.
4. Etranacogene dezaparvovec skal fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske inden administration.

- Optræk et volumen svarende til den beregnede Hemgenix-dosis (i ml) fra 500 ml-infusionsposen/-poserne med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Det volumen, der skal trækkes op, afhænger af patientens legemsvægt.
 - o For patienter < 120 kg legemsvægt: Optræk et volumen af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, der svarer til den totale Hemgenix-dosis (i ml), fra én 500 ml-infusionspose.
 - o For patienter ≥ 120 kg legemsvægt: Optræk et volumen af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, der svarer til den totale Hemgenix-dosis (i ml), fra to 500 ml-infusionsposer ved at trække halvdelen af volumenet op fra hver af de to 500 ml-infusionsposer.
- Tilsæt derefter den påkrævede Hemgenix-dosis til infusionsposen/-poserne for at opnå et totalt volumen i hver infusionspose på 500 ml.
- Tilsæt derefter den påkrævede dosis af etranacogene dezaparovec til infusionsposen/-poserne for at opnå et totalt volumen i hver infusionspose på 500 ml.
- 5. Tilsæt Hemgenix-dosen direkte i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæsken. Tilsæt ikke Hemgenix-dosen i luften i infusionsposen i forbindelse med fortyndingen.
- 6. Vend forsigtigt op og ned på infusionsposen/-poserne minimum 3 gange for at blande opløsningen og sikre en jævn fordeling af det fortyndede produkt.
- 7. For at undgå skumning:
 - Hætteglasset/-glassene og den/de klargjorte infusionspose/-poser må ikke omrystes.
 - Der må ikke anvendes filterkanyler i forbindelse med klargøring af etranacogene dezaparovec.
- 8. For at reducere risikoen for spild og/eller aerosoldannelse skal infusionsposen/-poserne leveres med en tilsluttet infusionsslange, der på forhånd er blevet fyldt med steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske.
- 9. Infusionsslangen fyldt med steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske skal sluttes til den primære intravenøse infusionslinje, som også er blevet primet med steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske før brug.
- 10. Der må kun anvendes natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, eftersom stabiliteten af etranacogene dezaparovec ikke er blevet klarlagt sammen med andre opløsninger og solvenser.
- 11. Den fortyndede etranacogene dezaparovec-opløsning må ikke infunderes i det samme intravenøse drop som andre produkter.
- 12. Brug ikke et centralt venekateter eller en central veneport.

Administration

13. Fortyndet etranacogene dezaparovec skal gennemses inden administration. Fortyndet etranacogene dezaparovec skal være en klar, farveløs opløsning. Hvis der er synlige partikler, uklarhed eller misfarvning i infusionsposen, må etranacogene dezaparovec ikke anvendes.
14. Anvend produktet så hurtigt som muligt efter fortynding. Opbevaringstiden for det fortyndede produkt er angivet i pkt. 6.3 og må ikke overskrides.
15. Brug et integreret (in-line) filter på 0,2 µm, der er fremstillet af polyethersulfon (PES).
16. Den fortyndede etranacogene dezaparovec-opløsning skal administreres i en perifer vene via en separat intravenøs infusionslinje gennem et perifert venekateter.
17. Etranacogene dezaparovec-opløsningen skal infunderes under nøje overholdelse af de infusionshastigheder, der er angivet i pkt. 4.2. Administrationen skal være fuldført inden for ≤ 24 timer efter klargøring af dosen (se pkt. 4.2).
18. Når hele indholdet i infusionsposen/-poserne er blevet administreret, skal infusionslinjen gennemskylles ved den samme infusionshastighed med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske for at sikre, at alt etranacogene dezaparovec bliver infunderet.

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

Ved utilsigtet eksponering skal de lokale retningslinjer for lægemiddelfald følges.

- o Ved utilsigtet kontakt med øjnene skal øjnene omgående skylles med vand i minimum 15 minutter. Anvend ikke alkoholopløsning.

- Ved utilsigtet eksponering via nålestik skal sårblødning understøttes, og injektionsområdet skal vaskes grundigt med sæbe og vand.
- Ved utilsigtet kontakt med huden skal det berørte område rengøres grundigt med sæbe og vand i minimum 15 minutter. Anvend ikke alkoholopløsning.
- Ved utilsigtet inhalation skal personen flyttes til frisk luft.
- Ved utilsigtet oral kontakt skal munden skylles grundigt med vand.
- I alle tilfælde skal der efterfølgende søges lægehjælp.

Arbejdsflader og materialer, som potentielt har været i kontakt med etranacogene dezaparvovec, skal dekontamineres efter brug med et passende desinfektionsmiddel med virusdræbende virkning (f.eks. et klorfrigivende desinfektionsmiddel såsom hypoklorit indeholdende 0,1 % tilgængeligt klor (1000 ppm)).

Forholdsregler, der skal træffes i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel og engangsmaterialer, som potentielt har været i kontakt med Hemgenix (fast og flydende affald), skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer for lægemiddelfald. Omsorgspersoner skal rådgives om korrekt håndtering af affaldsmaterialer, der fremkommer fra kontaminerede medicinske hjælpemidler i forbindelse med brug af Hemgenix.

Arbejdsflader og materialer, som potentielt har været i kontakt med etranacogene dezaparvovec, skal dekontamineres efter brug med et passende desinfektionsmiddel med virusdræbende virkning (f.eks. et klorfrigivende desinfektionsmiddel såsom hypoklorit indeholdende 0,1 % tilgængeligt klor (1000 ppm)) og derefter, om muligt, autoklaveres.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1715/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. februar 2023

Dato for første fornyelse: 7. december 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på den fremstillere (de fremstillere), der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden lancering af Hemgenix i det enkelte medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indgå en aftale med den nationale kompetente myndighed om oplysningsprogrammets indhold og form. I alle de medlemslande, hvor Hemgenix markedsføres, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at alle sundhedspersoner og patienter/omsorgspersoner, som forventes at ordinere, anvende eller overvåge administrationen af Hemgenix, har adgang til/får udleveret følgende uddannelsespakker. Pakkerne skal oversættes til det lokale sprog for at sikre, at læger og patienter forstår de anviste forholdsregler:

- Uddannelsesmateriale til læger.
- Oplysningspakke til patienter.

Uddannelsesmateriale til læger består af:

- Vejledningen til sundhedspersoner.
- Produktresuméet.
- Vejledningen til patienter/omsorgspersoner.
- Patientkortet.

Oplysningspakken til patienter består af:

- Vejledningen til patienter/omsorgspersoner.
- Patientkortet.
- Indlægseddelen.

Vigtige oplysninger i vejledningen til sundhedspersoner:

- Patienten skal informeres om den vigtige identificerede risiko for hepatotoksicitet og de vigtige potentielle risici for horisontal overførsel og kimbaneoverførsel, udvikling af faktor IX-inhibitorer, malignitet i relation til genomisk vektorintegration og tromboemboli samt om forholdsreglerne vedrørende minimering af disse risici.
- Inden der træffes en beslutning om behandling, skal lægen drøfte risiciene, fordelene og usikkerhederne ved Hemgenix med patienten, når Hemgenix bliver præsenteret som en behandlingsmulighed, herunder følgende forhold:
 - Brug af Hemgenix kan i nogle tilfælde nødvendiggøre administration af kortikosteroider for at håndtere den leverskade, som dette lægemiddel kan forårsage. Dette kræver tilstrækkelig monitorering af patientens leverfunktion og undgåelse af samtidig brug af hepatotoksiske lægemidler eller stoffer for at minimere risikoen for hepatotoksicitet og potentielt nedsat terapeutisk virkning af Hemgenix.
 - Et højt niveau af præeksisterende neutraliserende anti-AAV5-antistoffer kan nedsætte virkningen af Hemgenix-behandling. Patienternes titer af præeksisterende neutraliserende anti-AAV5-antistoffer skal bestemmes før behandling med Hemgenix.
 - Det er muligt, at patienten ikke responderer på behandlingen med Hemgenix. Patienter, der ikke responderer, er stadig udsatte for de langsigtede risici.
 - Behandlingens langsigtede virkning kan ikke forudsiges.
 - Patienter, som ikke responderer, eller som mister responset, vil ifølge planen ikke blive behandlet igen.
 - Patienterne skal testes for faktor IX-inhibitorer for at monitorere udviklingen af faktor IX-inhibitorer.
 - Patienterne skal mindes om, at det er vigtigt, at de tilmelder sig et register til opfølgning af de langsigtede virkninger
 - Sundhedspersonen skal udlevere patientvejledningen og patientkortet til patienten.

Vigtige oplysninger i vejledningen til patienter/omsorgspersoner:

- Det er vigtigt, at patienten til fulde forstår fordelene og risiciene ved behandling med Hemgenix samt de klarlagte og de endnu ikke klarlagte langsigtede virkninger, både i relation til sikkerhed og virkning.
- Derfor skal lægen drøfte følgende med patienten, før der træffes en beslutning om at starte behandling:

- Hemgenix kan i nogle tilfælde kræve behandling med kortikosteroider for at håndtere den leverskade, som dette lægemiddel kan forårsage, og lægen skal sikre, at patienterne står til rådighed for regelmæssige blodprøver til kontrol af responset på Hemgenix og vurdering af leverens sundhed. Patienterne skal informere lægen eller sundhedspersoner, hvis de bruger kortikosteroider eller andre immunsuppressiva. Hvis patienten ikke kan tage kortikosteroider, kan lægen eventuelt anvise andre lægemidler til håndtering af leverproblemer.
- Høj præeksisterende immunitet over for vektoren kan nedsætte virkningen af Hemgenix-behandling. Patienterne forventes at få kontrolleret deres titer af præeksisterende neutraliserende anti-AAV5-antistoffer før behandling med Hemgenix.
- Ikke alle patienter får nødvendigvis gavn af behandlingen med Hemgenix. Patienter, der ikke responderer på behandlingen, er stadig udsatte for de langsigtede risici.
- Oplysninger om, at patienten skal monitoreres regelmæssigt i henhold til lægens anbefalinger for at identificere og minimere de vigtige potentielle risici for horisontal overførsel og kimbaneoverførsel, udvikling af faktor IX-inhibitorer, malignitet i relation til genomisk vektorintegration og tromboemboli, herunder oplysninger om, at:
 - Patienten skal søge læge med det samme i tilfælde af symptomer, der tyder på en tromboembolisk hændelse.
 - Mandlige patienter med reproduktionsevne eller deres kvindelige partnere skal anvende barriereprævention i et år efter administration af Hemgenix.
 - Hemgenix indeholder en viral vektor og kan være forbundet med en øget risiko for ondartede tumorer. Regelmæssig levermonitorering i mindst 5 år efter behandling med Hemgenix er nødvendig hos patienter med præeksisterende risikofaktorer for hepatocellulært karcinom.
 - Patienterne må ikke donere blod, sæd, organer, væv eller celler til transplantation
- Patienten får udleveret et patientkort, som skal vises til lægen eller sygeplejersken i forbindelse med alle sundhedsaftaler.
- Vigtigheden af at deltage i patientregisteret med henblik på langsigtet overvågning i 15 år.

Vigtige oplysninger på patientkortet:

- Dette kort har til formål at oplyse sundhedspersoner om, at patienten har fået Hemgenix for hæmofili B.
- Patienten skal vise patientkortet til en læge eller sygeplejerske i forbindelse med alle sundhedsaftaler.
- Patienten skal søge læge i tilfælde af symptomer, der tyder på en tromboembolisk hændelse.
- Patienten skal jævnligt have taget blodprøver og gennemgå forskellige undersøgelser, som anvist af lægen.
- Kortet skal informere sundhedspersoner om, at patienten evt. modtager behandling med kortikosteroider for at minimere risikoen for hepatotoksicitet med Hemgenix.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Med henblik på yderligere karakterisering af den langsigtede virkning og sikkerhed af etranacogene dezaparovec hos voksne patienter med svær og moderat svær hæmofili B (medmødt faktor IX-mangel) uden faktor IX-inhibitorer i anamnesen skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende den endelige analyserapport af et studie fra et register i henhold til en aftalt protokol.	31. december 2044

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Med henblik på at bekræfte virkningen og sikkerheden af etranacogene dezaparvovec hos voksne patienter med svær og moderat svær hæmofili B (medmødt faktor IX-mangel) uden faktor IX-inhibitorer i anamnesen skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende de endelige resultater, herunder 5-års opfølgningen, af pivotalstudie CT-AMT-061-01.	30. juni 2024
Med henblik på at bekræfte virkningen og sikkerheden af etranacogene dezaparvovec hos voksne patienter med svær og moderat svær hæmofili B (medmødt faktor IX-mangel) uden faktor IX-inhibitorer i anamnesen skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende de endelige resultater (5-års data) af pivotalstudie CT-AMT-061-02 med 54 forsøgsdeltagere.	31. oktober 2025
Med henblik på at bekræfte virkningen og sikkerheden af etranacogene dezaparvovec hos voksne patienter med svær og moderat svær hæmofili B (medmødt faktor IX-mangel) uden faktor IX-inhibitorer i anamnesen, uden hensyntagen til titeren af neutraliserende anti-AAV5-antistoffer ved <i>baseline</i> , skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende interimanalyse-rapporten for 1-års opfølgningen, når de første 50 forsøgsdeltagere er blevet optaget i studie CSL222_4001.	31. december 2026

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Hemgenix 1×10^{13} genomkopier/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
etranacogene dezaparvovec

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml etranacogene dezaparvovec indeholder 1×10^{13} genomkopier.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: saccharose, polysorbat 20, kaliumchlorid, kaliumdihydrogenphosphat, natriumchlorid, natriumhydrogenphosphat, saltsyre (til pH-justering), vand til injektionsvæsker. Se yderligere oplysninger i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hætteglas med 10 ml x (antal hætteglas til patientspecifik dosis)

Den patientspecifikke pakke indeholder det nødvendige antal hætteglas til den enkelte patients dosis.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer.
Skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer for lægemiddelfald.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1715/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Hemgenix 1 x 10¹³ genomkopier/ml sterilt koncentrat
etranacogene dezaparvovec
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Hemgenix 1 x 10¹³ genomkopier/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning etranacogene dezaparvovec

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i pkt. 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.
- Lægen udleverer et patientkort til dig. Læs det grundigt og følg dets instruktioner.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Hemgenix
3. Sådan gives Hemgenix
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning og anvendelse

Hemgenix er et lægemiddel til genterapi, som indeholder det aktive stof etranacogene dezaparvovec. Lægemidler til genterapi virker ved at tilføre kroppen et gen for at korrigere en genfejl.

Hemgenix anvendes til behandling af svær og moderat svær hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel) hos voksne, som ikke har eller har haft inhibitorer (neutraliserende antistoffer) mod faktor IX-proteinet.

Personer med hæmofili B er født med en mutation i et gen, der er nødvendigt for dannelsen af faktor IX, som er et vigtigt protein, der er nødvendigt for, at blodet kan størkne og blødninger kan stoppe. Personer med hæmofili B har et utilstrækkeligt niveau af faktor IX og en øget tendens til indre eller ydre blødninger.

Sådan virker Hemgenix

Det aktive stof i Hemgenix er baseret på en virus, som ikke forårsager sygdom hos mennesker. Virussen er blevet modificeret, så den ikke kan sprede sig i kroppen, og så den kan levere en kopi af faktor IX-genet til levercellerne. Derved bliver leveren i stand til at danne faktor IX-proteinet og øge niveauet af virksomt faktor IX i blodet. Dette bidrager til en mere normal blodstørkning og forhindrer eller reducerer blødningsepisoder.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Hemgenix

Du må ikke få Hemgenix

- hvis du er allergisk over for etranacogene dezaparvovec eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

- Hvis du har en aktiv infektion, som enten er en akut (kortvarig) infektion eller en kronisk (langvarig) infektion, som ikke er under kontrol med lægemidler.
- Hvis din lever ikke fungerer korrekt som følge af fremskreden leverfibrose (arvæv og fortykkelse) eller cirrose (arvæv på grund af kronisk leverskade).

Kontakt lægen, før du får Hemgenix, hvis noget af ovenstående gør sig gældende for dig, eller du er i tvivl derom.

Advarsler og forsigtighedsregler

Før behandlingen med Hemgenix

Lægen vil gennemføre flere forskellige undersøgelser, **før** du får behandling med Hemgenix.

Blodprøver for antistoffer

Lægen vil tage nogle blodprøver for at tjekke blodet for nogle bestemte antistoffer (proteiner) inden behandling med Hemgenix, herunder:

- Blodprøver, der viser, om du har antistoffer mod humant faktor IX-protein (faktor IX-inhibitorer) i blodet.
Hvis du bliver testet positiv for disse antistoffer, skal du have taget endnu en prøve efter cirka 2 uger. Hvis både den første og den anden test er positiv, vil du ikke få Hemgenix.
- Lægen vil muligvis også tage blodprøver for at tjekke mængden af antistoffer i dit blod, der er rettet mod den virustype, der bliver brugt til at fremstille Hemgenix.

Lever sundhed

For at vurdere, om dette lægemiddel er velegnet til dig, vil lægen kontrollere din leversundhed, før du starter behandling med Hemgenix, ved hjælp af:

- Blodprøver til måling af niveauet af leverenzzymer i dit blod
- Ultralydsundersøgelser af leveren
- Elastografi for at undersøge leveren for ardannelse og fortykkelse.

Under eller umiddelbart efter infusion af Hemgenix

Lægen vil overvåge dig **under eller umiddelbart efter** Hemgenix-infusionen.

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede bivirkninger kan forekomme, mens du får infusionen (droppet) med Hemgenix eller kort tid derefter. Lægen vil overvåge dig under Hemgenix-infusionen og i mindst 3 timer derefter.

- Symptomerne på sådanne bivirkninger er angivet i afsnit 4 ”Bivirkninger”. Kontakt **omgående** lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever disse eller andre symptomer under infusionen eller kort tid derefter.
- Afhængigt af dine symptomer kan infusionen blive givet ved en lavere hastighed eller blive afbrudt. Hvis infusionen bliver afbrudt, kan den genstartes ved en langsommere hastighed, når infusionsreaktionen er forsvundet. Lægen vil også overveje, om du skal have kortikosteroider (f.eks. prednisolon eller prednison) for at afhjælpe infusionsreaktionen.

Efter behandling med Hemgenix

Efter behandlingen med Hemgenix vil lægen fortsætte med at kontrollere dit helbred. Det er **vigtigt**, at du **drøfter planlægningen af blodprøver** med lægen, så de kan gennemføres, som de skal.

Leverenzymmer

Hemgenix udløser et respons i dit immunsystem, som kan medføre en stigning i niveauet af visse leverenzymmer, kaldet transaminaser, i blodet (transaminitis). Lægen vil regelmæssigt kontrollere dit niveau af leverenzymmer for at sikre, at lægemidlet virker, som det skal:

- I de første 3 måneder, som minimum, efter du har fået Hemgenix, skal du have taget blodprøver en gang om ugen for at kontrollere niveauet af leverenzymmer.
 - Hvis du oplever en stigning i leverenzymmer, skal du muligvis have taget hyppigere blodprøver for at kontrollere niveauet af leverenzymmer, indtil det vender tilbage til normalniveauet. Du skal muligvis også tage andre lægemidler (kortikosteroider) til behandling af disse bivirkninger.
 - Lægen kan også gennemføre yderligere undersøgelser for at udelukke andre årsager til stigningen i leverenzymmer, om nødvendigt i samråd med en læge, der har erfaring i leversygdomme.
- Lægen vil gentage leverenzymundersøgelserne hver tredje måned fra måned 4 og indtil et år efter behandlingen med Hemgenix for at holde løbende kontrol med din leversundhed. I det andet år efter behandlingen med Hemgenix vil lægen følge op på dine leverenzymmer hvert halve år. Efter det andet år vil lægen kontrollere dine leverenzymmer en gang om året i mindst 5 år efter behandlingen med Hemgenix.

Faktor IX-niveauer

Lægen vil jævnligt kontrollere dit faktor IX-niveau for at se, om behandlingen med Hemgenix er en succes.

- I minimum de første 3 måneder efter behandlingen med Hemgenix skal du have taget blodprøver en gang om ugen for at kontrollere dit faktor IX-niveau.
- Lægen vil gentage disse prøver hver tredje måned fra måned 4 og indtil 1 år efter behandlingen med Hemgenix for at holde løbende kontrol med dit faktor IX-niveau. I det andet år efter behandlingen med Hemgenix vil lægen kontrollere dit faktor IX-niveau hvert halve år. Derefter vil lægen kontrollere det en gang om året i mindst 5 år efter behandlingen med Hemgenix.
- Hvis du oplever en stigning i leverenzymmer, eller hvis du skal have andre lægemidler (f.eks. kortikosteroider), skal du have taget hyppigere blodprøver for at kontrollere dit faktor IX-niveau, indtil dine leverenzymmer vender tilbage til normalniveauet, eller du stopper med at tage de andre lægemidler.

Brug af andre hæmofilibehandlinger

Efter brug af Hemgenix skal du kontakte lægen for at høre, om du skal stoppe med at tage dine andre hæmofilibehandlinger, og i så fald hvornår, og for at få lavet en plan for, hvad der skal gøres i tilfælde af en operation, et traume, blødninger eller procedurer, der potentielt kan øge risikoen for blødning. Det er meget vigtigt, at du forsætter din kontrol og besøgene hos din læge for at klarlægge, om du har brug for at tage andre hæmofilibehandlinger.

Abnorm blodstørkning (tromboemboliske hændelser)

Efter behandling med Hemgenix kan dit niveau af faktor IX-protein stige. Hos nogle patienter kan det stige til et niveau, der ligger over normalområdet, i et stykke tid.

- Usædvanligt høje faktor IX-niveauer kan medføre abnorm blodstørkning og dermed øge risikoen for blodpropper, f.eks. i lungen (pulmonal tromboemboli) eller i et blodkar i benet (venøs eller arteriel trombose). Den teoretiske risiko er lav som følge af din medfødte mangel i blodstørkningskaskaden sammenlignet med raske personer.

- Du kan have risiko for abnorm blodstørkning, hvis du allerede har hjerte-kar-problemer (f.eks. hjertesygdom (kardiovaskulær sygdom), tykke og stive arterier (åreforkalkning), højt blodtryk (hypertension) i din sygehistorie), eller hvis du har sukkersyge eller er over 50 år).
- Lægen vil jævnligt kontrollere dit blod for potentielle uregelmæssigheder i faktor IX-niveauet, især hvis du fortsætter din sædvanlige forebyggende faktor IX-behandling (faktor IX-erstatningsterapi), efter du har fået Hemgenix (se også afsnit 3 ”Sådan gives Hemgenix”).
- Kontakt omgående lægen, hvis du bemærker tegn på abnorm blodstørkning, såsom pludselige brystmerter, åndenød, pludseligt indsættende muskelsvaghed, nedsat føleevne og/eller balance, nedsat årvågenhed, talebesvær eller hævelse i et eller begge ben.

Undgå bloddonationer og donationer til transplantation

I en forbigående periode kan det aktive stof i Hemgenix blive udskilt via dit blod, din sæd, din modermælk, din urin/afføring og sved via en proces, der kaldes for ’shedding’ (se også afsnit 2 ”Graviditet, amning og frugtbarhed”).

For at forhindre, at personer uden hæmofili B bliver udsat for Hemgenix-dna via *shedding*processen i din krop og/eller sæd, må du ikke donere blod, sæd, organer, væv eller celler til transplantation, når du er blevet behandlet med Hemgenix.

Immunsvækkede patienter eller patienter med hiv eller anden infektion

Hvis du har problemer med dit immunsystem (er immunsvækket), får eller skal have en behandling, der undertrykker dit immunsystem, eller har hiv eller en anden nyopstået eller nylig infektion, vil lægen vurdere, om du kan få Hemgenix.

Neutraliserende antistoffer mod faktor IX-proteiner (faktor IX-inhibitorer)

Neutraliserende antistoffer mod faktor IX-proteiner kan forhindre Hemgenix i at virke korrekt. Lægen vil eventuelt kontrollere dit blod for disse antistoffer, hvis dine blødninger ikke kan kontrolleres, eller hvis de vender tilbage, efter du har fået Hemgenix (se også afsnit 3 ”Sådan gives Hemgenix”).

Behandling med genterapi igen i fremtiden

Når du har fået Hemgenix, vil dit immunsystem være i stand til at danne antistoffer over for AAV-vektorens proteinmembran (kapsid). Det er endnu ikke klarlagt, om behandling med Hemgenix kan gentages, eller under hvilke omstændigheder. Det er heller ikke klarlagt endnu, om efterfølgende behandling med en anden genterapi er mulig, eller under hvilke omstændigheder.

Potentiel risiko for ondartet sygdom i forbindelse med Hemgenix

- Hemgenix sætter sig i dine leverceller og kan muligvis også sætte sig i levercellernes dna eller andre kropscellers dna. Som følge deraf kan Hemgenix bidrage til en risiko for kræft, såsom leverkræft (hepatocellulært karcinom). Selvom dette ikke er set i de kliniske studier til dato, er det stadig en mulighed som følge af lægemidlets art. Du bør derfor drøfte dette med lægen.
- Hvis du allerede har risikofaktorer for hepatocellulære karcinomer (f.eks. hvis du har leverfibrose (arvæv og fortykkelse af leveren) eller hepatitis B, hepatitis C, fedtlever (non-alkoholisk fedtlever), eller du drikker store mængder alkohol), vil lægen jævnligt (f.eks. en gang om året) kontrollere din leversundhed i mindst 5 år efter Hemgenix-behandlingen og gennemføre følgende undersøgelser:
 - Årlig ultralydsundersøgelse af leveren.
 - Årlig blodprøve for at kontrollere blodet for forhøjet niveau af alfa-føtoprotein.
- Efter Hemgenix-behandlingen forventes du at blive optaget i et opfølgende studie, der har til formål at undersøge den langsigtede sikkerhed af behandlingen i 15 år, hvor godt den fortsætter

med at virke, og hvilke bivirkninger, der kan være forbundet med behandlingen. I tilfælde af kræft kan din læge tage en prøve af din kræft (biopsi) for at undersøge, om Hemgenix har sat sig i celler i celler.

Børn og unge

Hemgenix er ikke blevet undersøgt hos børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Hemgenix

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Hvis du tager lægemidler, der kan være skadelige for leveren (hepatotoksiske lægemidler), kan lægen beslutte, at du skal stoppe med at tage de pågældende lægemidler, før du kan få Hemgenix.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Der er ingen data om brug af Hemgenix hos kvinder med hæmofili B.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får Hemgenix.

- Behandling med Hemgenix er frarådet hos kvinder, der kan blive gravide. Det vides ikke, om det er sikkert at anvende Hemgenix hos sådanne patienter, eftersom virkningerne på graviditeten og det ufødte barn ikke er klarlagt.
- Hemgenix bør ikke anvendes under graviditet. Det vides ikke, om dette lægemiddel kan skade dit ufødte barn, hvis du får det i graviditeten.
- Hemgenix må ikke anvendes under amning. Det vides ikke, om dette lægemiddel udskilles i modermælken. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Brug af prævention og forebyggelse af graviditet hos partner i en periode

Når en mandlig patient er blevet behandlet med Hemgenix, skal patienten og dennes kvindelige partner undgå graviditet i 12 måneder. I bør anvende sikker prævention (f.eks. barriereprævention såsom kondom eller pessar). Det skyldes, at der er en teoretisk risiko for, at faktor IX-genet fra faderens Hemgenix-behandling bliver overført til barnet med ukendte konsekvenser. Af samme årsag må mandlige patienter ikke donere sæd. Drøft egnede præventionsmetoder med lægen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hemgenix påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Forbigående svimmelhed, træthed og hovedpine kan forekomme kort tid efter infusion af Hemgenix. Hvis du oplever dette, skal du udvise forsigtighed, indtil du er sikker på, at Hemgenix ikke påvirker din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Drøft dette med lægen.

Hemgenix indeholder natrium og kalium

- Dette lægemiddel indeholder 35,2 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 1,8 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.
- Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (39 mg) kalium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige kaliumfrit.

3. Sådan gives Hemgenix

Du får Hemgenix på hospitalet under ledelse af en læge med erfaring og uddannelse i behandling af din sygdom, hæmofili B.

Du vil **kun** få Hemgenix **én gang** via en enkelt langsom infusion (et drop) i en vene. Det tager som regel 1 til 2 timer at gennemføre infusionen.

Lægen vil beregne den korrekte dosis til dig på baggrund af din vægt.

Ophør af behandling med eksogen faktor IX

- Efter infusion af Hemgenix kan der gå adskillige uger, før der ses forbedret blødningskontrol, og du skal muligvis fortsætte din erstatningsterapi med eksogen faktor IX i de første uger efter Hemgenix-infusionen.
- Lægen vil jævnligt kontrollere faktor IX-aktivitetsniveauet i dit blod, dvs. en gang om ugen i minimum de første 3 måneder og derefter med jævne mellemrum, og beslutte, om du skal have, reducere eller stoppe din behandling med eksogen faktor IX og i så fald hvornår (se afsnit 2).

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger er set i kliniske studier med Hemgenix.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Hovedpine
- Øget niveau af leverenzymet i blodet (øget alanin-aminotransferase)
- Øget niveau af leverenzymet i blodet (øget aspartat-aminotransferase)
- Influenzalignende sygdom
- Øget niveau af C-reaktivt protein, som er en markør for inflammation
- Infusionsrelateret reaktion (allergiske reaktioner (overfølsomhed), reaktion på infusionsstedet, svimmelhed, øjenkløe (pruritus), hudrødme (blussen), smerter i øvre del af maven (abdomen), kløende udslæt (nældefeber), brystgener og feber)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Svimmelhed
- Kvalme
- Træthed (fatigue)
- Almen utilpashed
- Øget niveau af bilirubin, som er et gult nedbrydningsprodukt fra de røde blodlegemer, i blodet
- Øget niveau af kreatinfosfokinase, som er et enzym (protein), der primært findes i hjertet, hjernen og skeletmusklerne, i blodet

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Nedenstående oplysninger er kun til læger.

Opbevar lægemidlet utilgængelig for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglassets etiket og æsken efter EXP.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglassene i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Lægemidlet skal fortyndes før brug.

Efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske kan Hemgenix opbevares ved 15 °C – 25 °C i infusionsposen, beskyttet mod lys, i op til 24 timer efter klargøring af dosis.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker partikler, uklarhed eller misfarvning.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Hemgenix indeholder:

- Aktivt stof: etranacogene dezaparvovec. Hver ml etranacogene dezaparvovec indeholder 1×10^{13} genkopier (gc)/ml.
- Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer): saccharose, polysorbat 20, kaliumchlorid, kaliumdihydrogenphosphat, natriumchlorid, natriumhydrogenphosphat, saltsyre (til pH-justering), vand til injektionsvæsker (se også afsnit 2 "Hemgenix indeholder natrium og kalium").

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer.

Udseende og pakningsstørrelse

Hemgenix er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning (koncentrat, sterilt).

Hemgenix er en klar, farveløs opløsning.

Hemgenix leveres i et hætteglas, der indeholder 10 ml etranacogene dezaparvovec.

Det samlede antal hætteglas i en pakning svarer til den enkelte patients dosisbehov, som afhænger af patientens legemsvægt, og er angivet på emballagen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Magyarország

CSL Behring Kft.

Tel: +359 2 810 3949

Česká republika

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

Danmark

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

España

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

France

CSL Behring SA
Tél: +33 1 53 58 54 00

Hrvatska

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

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB

Tel: +36 1 213 4290

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring BV
Tel: +31 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Polska

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom (Northern Ireland)

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Tel: +370 5 243 0444

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

Vigtigt: Se produktresuméet før brug.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes før håndtering og administration af lægemidlet

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede organismer (GMO'er).

Der skal bæres personlige værnemidler, herunder handsker, beskyttelsesbriller, beskyttelsesdragt og maske, i forbindelse med klargøring og administration af etranacogene dezaparovec.

Klargøring af etranacogene dezaparovec inden administration

1. Der skal anvendes aseptiske teknikker i forbindelse med klargøring og administration af etranacogene dezaparovec.
2. Hætteglas med etranacogene dezaparovec må kun anvendes én gang (hætteglas til engangsbrug).
3. Kontrollér den påkrævede dosis af etranacogene dezaparovec på baggrund af patientens legemsvægt. Det samlede antal hætteglas i hver færdigpakning svarer til den enkelte patients dosisbehov, som afhænger af patientens legemsvægt.
4. Etranacogene dezaparovec skal fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske inden administration.
 - Optræk et volumen svarende til den beregnede Hemgenix-dosis (i ml) fra 500 ml-infusionsposen/-poserne med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske. Det volumen, der skal trækkes op, afhænger af patientens legemsvægt.
 - o For patienter < 120 kg legemsvægt: Optræk et volumen af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, der svarer til den totale Hemgenix-dosis (i ml), fra én 500 ml-infusionspose.
 - o For patienter ≥ 120 kg legemsvægt: Optræk et volumen af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, der svarer til den totale Hemgenix-dosis (i ml), fra to 500 ml-infusionsposer ved at trække halvdelen af volumenet op fra hver af de to 500 ml-infusionsposer.
 - Tilsæt derefter den påkrævede Hemgenix-dosis til infusionsposen/-poserne for at opnå et totalt volumen i hver infusionspose på 500 ml.
5. Tilsæt Hemgenix-dosen direkte i natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæsken. Tilsæt ikke Hemgenix-dosen i luften i infusionsposen i forbindelse med fortyndingen.
6. Vend forsigtigt op og ned på infusionsposen/-poserne minimum 3 gange for at blande opløsningen og sikre en jævn fordeling af det fortyndede produkt.
7. For at undgå skumning:

- Hætteglasset/-glassene og den/de klargjorte infusionspose/-poser må ikke omrystes.
 - Der må ikke anvendes filterkanyler i forbindelse med klargøring af etranacogene dezaparovec.
8. For at reducere risikoen for spild og/eller aerosoldannelse skal infusionsposen/-poserne leveres med en tilsluttet infusionsslange, der på forhånd er blevet fyldt med steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske.
 9. Infusionsslangen fyldt med steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske skal sluttes til den primære intravenøse infusionslinje, som også er blevet primet med steril natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske før brug.
 10. Der må kun anvendes natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, eftersom stabiliteten af etranacogene dezaparovec ikke er blevet klarlagt sammen med andre opløsninger og solvenser.
 11. Den fortyndede etranacogene dezaparovec-opløsning må ikke infunderes i det samme intravenøse drop som andre produkter.
 12. Brug ikke et centralt venekateter eller en central veneport.

Administration

13. Fortyndet etranacogene dezaparovec skal gennemses inden administration. Fortyndet etranacogene dezaparovec skal være en klar, farveløs opløsning. Hvis der er synlige partikler, uklarhed eller misfarvning i infusionsposen, må etranacogene dezaparovec ikke anvendes.
14. Anvend produktet så hurtigt som muligt efter fortynding. Opbevaringstiden for det fortyndede produkt er angivet i pkt. 6.3 i produktresuméet og må ikke overskrides.
15. Brug et integreret (in-line) filter på 0,2 µm, der er fremstillet af polyethersulfon (PES).
16. Den fortyndede etranacogene dezaparovec-opløsning skal administreres i en perifer vene via en separat intravenøs infusionslinje gennem et perifert venekateter.
17. Etranacogene dezaparovec-opløsningen skal infunderes under nøje overholdelse af de infusionshastigheder, der er angivet i pkt. 4.2 i produktresuméet. Administrationen skal være fuldført inden for ≤ 24 timer efter klargøring af dosen (se pkt. 4.2 i produktresuméet).
18. Når hele indholdet i infusionsposen/-poserne er blevet administreret, skal infusionslinjen gennemskylles ved den samme infusionshastighed med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske for at sikre, at alt etranacogene dezaparovec bliver infunderet.

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

Ved utilsigtet eksponering skal de lokale retningslinjer for lægemiddelfald følges.

- Ved utilsigtet kontakt med øjnene skal øjnene omgående skylles med vand i minimum 15 minutter. Anvend ikke alkoholopløsning.
- Ved utilsigtet eksponering via nålestik skal sårblødning understøttes, og injektionsområdet skal vaskes grundigt med sæbe og vand.
- Ved utilsigtet kontakt med huden skal det berørte område rengøres grundigt med sæbe og vand i minimum 15 minutter. Anvend ikke alkoholopløsning.
- Ved utilsigtet inhalation skal personen flyttes til frisk luft.
- Ved utilsigtet oral kontakt skal munden skylles grundigt med vand.
- I alle tilfælde skal der efterfølgende søges lægehjælp.

Arbejdsflader og materialer, som potentielt har været i kontakt med etranacogene dezaparovec, skal dekontamineres efter brug med et passende desinfektionsmiddel med virusdræbende virkning (f.eks. et klorfrigivende desinfektionsmiddel såsom hypoklorit indeholdende 0,1 % tilgængeligt klor (1000 ppm)).

Forholdsregler, der skal træffes i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel og engangsmaterialer, som potentielt har været i kontakt med Hemgenix (fast og flydende affald), skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer for lægemiddelfald.

Risikoen for bivirkninger hos mennesker efter utilsigtet eksponering for Hemgenix og den miljømæssige risiko vurderes imidlertid at være ubetydelig.

Omsorgspersoner skal rådgives om korrekt håndtering af affaldsmaterialer, der fremkommer fra kontaminerede medicinske hjælpemidler i forbindelse med brug af Hemgenix.

Arbejdsflader og materialer, som potentielt har været i kontakt med etranacogene dezaparvovec, skal dekontamineres efter brug med et passende desinfektionsmiddel med virusdræbende virkning (f.eks. et klorfrigivende desinfektionsmiddel såsom hypoklorit indeholdende 0,1 % tilgængeligt klor (1000 ppm)) og derefter, om muligt, autoklaveres.