

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Hemgenix 1×10^{13} αντίγραφα γονιδιώματος/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

2.1 Γενική περιγραφή

Το etranacogene dezaparvones είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν γονιδιακής θεραπείας για την έκφραση του ανθρώπινου Παράγοντα πήξης IX. Πρόκειται για έναν μη αναπαραγόμενο ανασυνδυασμένο αδενοσχετιζόμενο ιικό φορέα οροτύπου 5 (AAV5) που εμπεριέχει μια βελτιστοποιημένη ως προς τα κωδικόνια αλληλουχία cDNA που κωδικοποιεί την παραλλαγή R338L του γονιδίου του ανθρώπινου Παράγοντα πήξης IX (FIX-Padua) υπό τον έλεγχο ενός ηπατοεκλεκτικού υποκινητή (LP1). Το etranacogene dezaparvones παράγεται σε κύτταρα εντόμων με χρήση της τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε mL etranacogene dezaparvones περιέχει 1×10^{13} αντίγραφα γονιδιώματος (gc).

Κάθε φιαλίδιο περιέχει εξαώγιμο όγκο 10 mL πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, που περιέχει συνολικά 1×10^{14} αντίγραφα γονιδιώματος.

Ο συνολικός αριθμός φιαλιδίων σε κάθε συσκευασία αντιστοιχεί στην απαιτούμενη δοσολογία για κάθε μεμονωμένο ασθενή, ανάλογα με το σωματικό του βάρος (βλ. παραγράφους 4.2 και 6.5).

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 35,2 mg νατρίου ανά φιαλίδιο (3,52 mg/mL).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα)

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Hemgenix ενδείκνυται για τη θεραπεία της αιμορροφιλίας B (συγγενής ανεπάρκεια του Παράγοντα IX) βαριάς μορφής και μετρίως βαριάς μορφής σε ενήλικες ασθενείς χωρίς ιστορικό αναστολέων του Παράγοντα IX.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να διενεργείται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία της αιμορροφιλίας ή/και των αιμορραγικών διαταραχών. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται σε περιβάλλον όπου υπάρχει προσωπικό και εξοπλισμός άμεσα διαθέσιμα για την αντιμετώπιση των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Το Hemgenix πρέπει να χορηγείται μόνο σε ασθενείς με αποδεδειγμένη απουσία αναστολέων του Παράγοντα IX. Σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος εξέτασης για αναστολείς του ανθρώπινου Παράγοντα IX, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί επανέλεγχος εντός περίπου 2 εβδομάδων. Εάν τα αποτελέσματα τόσο της αρχικής εξέτασης όσο και της επαναληπτικής εξέτασης είναι θετικά, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λάβει το Hemgenix.

Επιπλέον, πριν από τη χορήγηση του Hemgenix θα πρέπει να διενεργείται αρχικός έλεγχος του ήπατος και αξιολόγηση του τίτλου προϋπαρχόντων εξουδετερωτικών αντισωμάτων αντι-AAV5 (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Hemgenix είναι μία εφάπαξ δόση 2×10^{13} gc/kg σωματικού βάρους που αντιστοιχεί σε 2 mL/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση μετά από αραίωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) (βλ. παράγραφο 4.2 παρακάτω και παράγραφο 6.6).

Το Hemgenix μπορεί να χορηγηθεί μόνο μία φορά.

Διακοπή της προφυλακτικής αγωγής με εξωγενή ανθρώπινο Παράγοντα IX

Η έναρξη της επίδρασης της θεραπείας με etranacogene dezaparvovex μπορεί να επέλθει εντός αρκετών εβδομάδων μετά τη δόση (βλ. παράγραφο 5.1). Συνεπώς, μπορεί να χρειαστεί αιμοστατική υποστήριξη με εξωγενή ανθρώπινο Παράγοντα IX κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων μετά την έγχυση του etranacogene dezaparvovex για να παρασχεθεί επαρκής κάλυψη του Παράγοντα IX για τις πρώτες ημέρες μετά τη θεραπεία. Συνιστάται παρακολούθηση της δραστηριότητας του Παράγοντα IX (π.χ. εβδομαδιαίως για 3 μήνες) μετά τη δόση, για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης του ασθενούς στο etranacogene dezaparvovex.

Όταν χρησιμοποιείται μια in vitro δοκιμασία πήξης ενός σταδίου που βασίζεται στον χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) για τον προσδιορισμό της δραστηριότητας του Παράγοντα IX σε δείγματα αίματος ασθενών, τα αποτελέσματα της δραστηριότητας του Παράγοντα IX στο πλάσμα μπορεί να επηρεαστούν από τον τύπο του αντιδραστήριου aPTT καθώς και από το πρότυπο αναφοράς που χρησιμοποιείται στη δοκιμασία. Αυτό θα πρέπει να ληφθεί ιδιαίτερος υπόψη σε περίπτωση αλλαγής του εργαστηρίου ή/και των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται στη δοκιμασία (βλ. παράγραφο 4.4.). Συνεπώς, για την παρακολούθηση της δραστηριότητας του Παράγοντα IX σε βάθος χρόνου, συνιστάται η χρήση της ίδιας δοκιμασίας και των ίδιων αντιδραστηρίων.

Σε περίπτωση που δεν επιτευχθούν αυξημένα επίπεδα δραστηριότητας του Παράγοντα IX στο πλάσμα, που τα επίπεδα μειωθούν ή η αιμορραγία δεν ελέγχεται ή επανεμφανίζεται, συνιστάται μαζί με την εξέταση δραστηριότητας του Παράγοντα IX να διενεργηθεί και εξέταση μετά τη δόση για αναστολείς του Παράγοντα IX.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Τα διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία οποιασδήποτε

βαρύτητας.

Η αποτελεσματικότητα του etranacogene dezaparivovec σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία και νεφρική νόσο τελικού σταδίου δεν έχει μελετηθεί (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με ηπατικές διαταραχές (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του etranacogene dezaparivovec σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει μελετηθεί. Το etranacogene dezaparivovec αντενδείκνυται σε ασθενείς με οξεία ή μη ελεγχόμενη χρόνια ηπατική λοίμωξη ή σε ασθενείς με γνωστή προχωρημένη ηπατική ίνωση, ή κίρρωση (βλ. παράγραφο 4.3). Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με άλλες σοβαρές ηπατικές διαταραχές (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με HIV

Δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης σε θετικούς στον HIV ασθενείς. Τα διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ελεγχόμενη λοίμωξη από HIV είναι περιορισμένα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του etranacogene dezaparivovec σε παιδιά ηλικίας 0 έως 18 ετών δεν έχουν μελετηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Hemgenix χορηγείται ως εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση, μετά από αραίωση της απαιτούμενης δόσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Το etranacogene dezaparivovec δεν πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια ώθηση ή bolus έγχυση.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Ρυθμός έγχυσης

Το αραιωμένο προϊόν θα πρέπει να χορηγείται με σταθερό ρυθμό έγχυσης 500 mL/ώρα (8 mL/λεπτό).

- Σε περίπτωση αντίδρασης στην έγχυση κατά τη διάρκεια της χορήγησης, θα πρέπει να επιβραδυνθεί ο ρυθμός έγχυσης ή να διακοπεί η έγχυση ώστε να διασφαλιστεί η ανεκτικότητα του ασθενούς. Εάν η έγχυση διακοπεί, μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου με βραδύτερο ρυθμό όταν θα έχει υποχωρήσει η αντίδραση στην έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).
- Εάν ο ρυθμός έγχυσης πρέπει να μειωθεί ή η έγχυση πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει εκ νέου, η έγχυση του διαλύματος του etranacogene dezaparivovec θα πρέπει να πραγματοποιηθεί εντός της διάρκειας ζωής του αραιωμένου etranacogene dezaparivovec, δηλ. εντός 24 ωρών μετά την προετοιμασία της δόσης (βλ. παράγραφο 6.3).

Για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία, τον χειρισμό, τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης και την απόρριψη του Hemgenix, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Ενεργές λοιμώξεις, είτε οξείες είτε μη ελεγχόμενες χρόνιες.
- Ασθενείς με γνωστή προχωρημένη ηπατική ίνωση, ή κίρρωση (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Έναρξη της θεραπείας με το Hemgenix

Ασθενείς με προϋπάρχοντα αντισώματα έναντι του καψιδίου του φορέα AAV5

Πριν από τη θεραπεία με το Hemgenix οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για τον τίτλο προϋπαρχόντων εξουδετερωτικών αντισωμάτων αντι-AAV5.

Προϋπάρχοντα εξουδετερωτικά αντισώματα αντι-AAV5 με τίτλο πάνω από 1:678 μπορεί να παρεμποδίσουν τη διαγονιδιακή έκφραση στα επιθυμητά θεραπευτικά επίπεδα και έτσι να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με το Hemgenix.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με εξουδετερωτικά αντισώματα αντι-AAV5 με τίτλο πάνω από 1:678. Σε 1 ασθενή με προϋπάρχοντα εξουδετερωτικά αντισώματα αντι-AAV5 με τίτλο 1:3212 στην κλινική μελέτη, δεν παρατηρήθηκε έκφραση του Παράγοντα IX και χρειάστηκε επανέναρξη της προφυλακτικής αγωγής με εξωγενή Παράγοντα IX (βλ. παράγραφο 5.1).

Στις κλινικές μελέτες με το etranacogene dezaparvonec, για την υποομάδα των ασθενών με ανιχνεύσιμα προϋπάρχοντα εξουδετερωτικά αντισώματα αντι-AAV5 με τίτλο έως 1:678, τα μέσα επίπεδα δραστηριότητας του Παράγοντα IX ήταν εντός του ίδιου εύρους αλλά αριθμητικά χαμηλότερα σε σύγκριση με εκείνα της υποομάδας των ασθενών χωρίς ανιχνεύσιμα προϋπάρχοντα εξουδετερωτικά αντισώματα αντι-AAV5. Ωστόσο, και οι δύο ομάδες ασθενών, με και χωρίς ανιχνεύσιμα προϋπάρχοντα εξουδετερωτικά αντισώματα αντι-AAV5, επέδειξαν βελτιωμένη αιμοστατική προστασία μετά τη χορήγηση του etranacogene dezaparvonec σε σύγκριση με την τυπική προφυλακτική αγωγή με τον Παράγοντα IX (βλ. παράγραφο 5.1).

Αρχική ηπατική λειτουργία

Πριν τη θεραπεία με το Hemgenix, θα πρέπει να μετράται η τιμή των ηπατικών τρανσαμινασών του ασθενούς και να διενεργούνται υπερηχογράφημα και ελαστογραφία ήπατος. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα εξής:

- Έλεγχος ενζύμων (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST), αλκαλική φωσφατάση (ALP) και ολική χολερυθρίνη). Τα αποτελέσματα της εξέτασης ALT θα πρέπει να λαμβάνονται το αργότερο εντός 3 μηνών πριν από τη θεραπεία, και η εξέταση ALT θα πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον μία φορά πριν από τη χορήγηση του Hemgenix για να καθοριστεί η τιμή αναφοράς της ALT του ασθενούς.
- Υπερηχογράφημα και ελαστογραφία ήπατος που λαμβάνεται το αργότερο εντός 6 μηνών πριν από τη χορήγηση του Hemgenix.

Σε περίπτωση ακτινολογικών ηπατικών ανωμαλιών ή/και παρατεταμένων αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων, συνιστάται να εξεταστεί το ενδεχόμενο της γνωμάτευσης από ηπατολόγο προκειμένου να αξιολογηθεί η καταλληλότητα του ασθενούς για χορήγηση του Hemgenix (βλ. πληροφορίες για την παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας και του Παράγοντα IX παρακάτω).

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση – Κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά την έγχυση του Hemgenix

Είναι πιθανές οι αντιδράσεις στην έγχυση, συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων υπερευαισθησίας και αναφυλαξίας (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται επισταμένως για αντιδράσεις στην έγχυση καθ' όλη τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον 3 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης.

Ο συνιστώμενος ρυθμός έγχυσης που αναφέρεται στην παράγραφο 4.2 θα πρέπει να τηρείται αυστηρά ώστε να διασφαλιστεί η ανεκτικότητα του ασθενούς.

Τυχόν υποψία αντίδρασης στην έγχυση απαιτεί την επιβράδυνση ή τη διακοπή της έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.2). Με βάση την κλινική κρίση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο θεραπείας με π.χ. ένα κορτικοστεροειδές ή ένα αντισταμινικό για τη διαχείριση μιας αντίδρασης στην έγχυση.

Παρακολούθηση μετά τη θεραπεία με το Hemgenix

Ηπατοτοξικότητα

Η ενδοφλέβια χορήγηση ενός φορέα AAV με κατεύθυνση το ήπαρ μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων των ηπατικών τρανσαμινασών (τρανσαμινίτιδα). Η τρανσαμινίτιδα θεωρείται ότι συμβαίνει λόγω βλάβης των διαμολυσμένων ηπατοκυττάρων μέσω ανοσολογικής διαμεσολάβησης και μπορεί ενδεχομένως να μειώσει τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της γονιδιακής θεραπείας.

Σε κλινικές μελέτες με το etranacogene dezaparvonec, παρατηρήθηκαν παροδικές, ασυμπτωματικές και κατά κανόνα ήπιες αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών, πιο συχνά κατά τους πρώτους 3 μήνες μετά τη χορήγηση του etranacogene dezaparvonec. Αυτές οι αυξήσεις των τρανσαμινασών υποχώρησαν σε φυσιολογικά επίπεδα είτε αυθόρμητα είτε μετά από θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Για να μετριαστεί ο κίνδυνος πιθανής ηπατοτοξικότητας, θα πρέπει να αξιολογηθούν οι ηπατικές τρανσαμινάσες του ασθενούς και να πραγματοποιηθεί υπερηχογράφημα και ελαστογραφία ήπατος πριν από τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2). Μετά τη χορήγηση του Hemgenix, οι τρανσαμινάσες θα πρέπει να παρακολουθούνται ανελλιπώς, π.χ. μία φορά την εβδομάδα για τουλάχιστον 3 μήνες. Το ενδεχόμενο χορήγησης ενός κύκλου σταδιακά μειούμενων κορτικοστεροειδών θα πρέπει να εξετάζεται, σε περίπτωση αύξησης της ALT πάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο ή σε τιμές διπλάσιες από τα αρχικά επίπεδα του ασθενούς, παράλληλα με τη διενέργεια εξετάσεων της δραστηριότητας του ανθρώπινου Παράγοντα IX (βλ. παράγραφο 4.4 «Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας και του Παράγοντα IX»). Συνιστάται τακτική παρακολούθηση των τρανσαμινασών σε όλους τους ασθενείς που εμφάνισαν αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, έως ότου τα ηπατικά ένζυμα να επανέλθουν στις αρχικές τιμές.

Η ασφάλεια του etranacogene dezaparvonec σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία βαριάς μορφής, συμπεριλαμβανομένων της κίρρωσης, της ηπατικής ίνωσης βαριάς μορφής (π.χ. που υποδηλώνει ή ισοδυναμεί με νόσο Σταδίου 3 κατά METAVIR [Μετα-ανάλυση Ιστολογικών Δεδομένων σε Ιογενή Ηπατίτιδα] ή με βαθμολογία σε ελαστογραφία ήπατος (FibroScan) ≥ 9 kPa) ή της μη ελεγχόμενης ηπατίτιδας B και C, δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παραγράφους 4.3 και 5.2).

Δοκιμασίες για τον Παράγοντα IX

Τα αποτελέσματα των εξετάσεων δραστηριότητας του Παράγοντα IX είναι χαμηλότερα εάν μετρηθούν με τη δοκιμασία χρωμογόνου υποστρώματος (CSA) σε σύγκριση με τη δοκιμασία πήξης ενός σταδίου (OSA).

Σε κλινικές μελέτες, η δραστηριότητα του Παράγοντα IX μετά τη δόση που μετρήθηκε με τη δοκιμασία CSA απέδωσε χαμηλότερες τιμές, με τη μέση αναλογία δραστηριότητας του Παράγοντα IX βάσει δοκιμασίας CSA σε σχέση με αυτήν βάσει δοκιμασίας OSA να κυμαίνεται από 0,408 έως 0,547 (βλ. παράγραφο 5.1).

Παρακολούθηση ηπατικής λειτουργίας και Παράγοντα IX

Κατά τους πρώτους 3 μήνες μετά τη χορήγηση του Hemgenix, ο σκοπός της παρακολούθησης του ήπατος και του Παράγοντα IX είναι η ανίχνευση αυξήσεων της ALT, οι οποίες μπορεί να συνοδεύονται από μειωμένη δραστηριότητα του Παράγοντα IX και μπορεί να υποδεικνύουν την ανάγκη έναρξης θεραπείας με κορτικοστεροειδή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Μετά τους πρώτους 3 μήνες χορήγησης, η παρακολούθηση του ήπατος και του Παράγοντα IX αποσκοπεί στην τακτική αξιολόγηση της υγείας του ήπατος και του αιμορραγικού κινδύνου, αντίστοιχα.

Μια αρχική αξιολόγηση της υγείας του ήπατος (συμπεριλαμβανομένων εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας εντός 3 μηνών και μιας πρόσφατης αξιολόγησης της ίνωσης με τη χρήση είτε απεικονιστικών μεθόδων, όπως ελαστογραφία με υπερήχους, είτε εργαστηριακών αξιολογήσεων εντός 6 μηνών) θα πρέπει να πραγματοποιηθεί πριν από τη χορήγηση του Hemgenix. Εξετάστε το ενδεχόμενο να λάβετε τουλάχιστον δύο μετρήσεις της ALT πριν από τη χορήγηση ή χρησιμοποιήστε έναν μέσο όρο προηγούμενων μετρήσεων ALT (για παράδειγμα εντός 4 μηνών) για να καθορίσετε την αρχική τιμή ALT του ασθενούς. Συνιστάται η αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας να

πραγματοποιείται με διεπιστημονική προσέγγιση, με τη συμμετοχή ηπατολόγου, για τη βέλτιστη προσαρμογή της παρακολούθησης με βάση την κατάσταση του ασθενούς.

Συνιστάται (όπου είναι δυνατόν) να χρησιμοποιείται το ίδιο εργαστήριο για τις ηπατικές εξετάσεις κατά την έναρξη και για την παρακολούθηση σε βάθος χρόνου, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του χρονικού πλαισίου που θα ληφθούν αποφάσεις σχετικά με τυχόν θεραπεία με κορτικοστεροειδή, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η επίδραση των διακυμάνσεων μεταξύ των εργαστηρίων.

Μετά τη χορήγηση, τα επίπεδα της ALT και της δραστηριότητας του Παράγοντα IX του ασθενούς θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με τον Πίνακα 1. Προκειμένου να διευκολυνθεί η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της ALT, η παρακολούθηση της ALT θα πρέπει να συνοδεύεται από παρακολούθηση της AST και της κρεατινικής φωσφοκινάσης (CPK), ώστε να διευκολυνθεί ο αποκλεισμός εναλλακτικών αιτιών των αυξήσεων της ALT (συμπεριλαμβανομένων δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων ή παραγόντων, της κατανάλωσης αλκοόλ ή της έντονης άσκησης). Με βάση τις αυξήσεις της ALT του ασθενούς, μπορεί να ενδείκνυται θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. σχήμα κορτικοστεροειδών). Συνιστάται η εβδομαδιαία παρακολούθηση, και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις, κατά τη διάρκεια της σταδιακής μείωσης των κορτικοστεροειδών.

Οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να διασφαλίζουν τη διαθεσιμότητα των ασθενών για συχνή παρακολούθηση των ηπατικών εργαστηριακών παραμέτρων και της δραστηριότητας του Παράγοντα IX μετά τη χορήγηση.

Πίνακας 1: Παρακολούθηση ηπατικής λειτουργίας και δραστηριότητας του Παράγοντα IX

	Μετρήσεις	Χρονικό πλαίσιο	Συχνότητα παρακολούθησης ^a
Πριν από τη χορήγηση	Εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας	Εντός 3 μηνών πριν από την έγχυση	Αρχική μέτρηση
	Πρόσφατη αξιολόγηση της ίνωσης	Εντός 6 μηνών πριν από την έγχυση	
Μετά τη χορήγηση	ALT ^b και δραστηριότητα του Παράγοντα IX	Πρώτοι 3 μήνες	Εβδομαδιαίως
		Μήνες 4 έως 12 (Έτος 1)	Κάθε 3 μήνες
		Έτος 2	<ul style="list-style-type: none"> Κάθε 6 μήνες για ασθενείς με επίπεδα δραστηριότητας του Παράγοντα IX > 5 IU/dL (βλ. Δοκιμασίες για τον Παράγοντα IX) Εξετάστε το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης σε ασθενείς με επίπεδα δραστηριότητας του Παράγοντα IX ≤ 5 IU/dL και εξετάστε τη σταθερότητα των επιπέδων του Παράγοντα IX καθώς και ενδείξεις αιμορραγίας.
		Μετά το Έτος 2	<ul style="list-style-type: none"> Κάθε 12 μήνες για ασθενείς με επίπεδα δραστηριότητας του Παράγοντα IX

			<p>> 5 IU/dL (βλ. Δοκιμασίες για τον Παράγοντα IX)</p> <ul style="list-style-type: none"> Εξετάστε το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης σε ασθενείς με επίπεδα δραστηριότητας του Παράγοντα IX ≤ 5 IU/dL και εξετάστε τη σταθερότητα των επιπέδων του Παράγοντα IX καθώς και ενδείξεις αιμορραγίας.
--	--	--	--

^a Συνιστάται η εβδομαδιαία παρακολούθηση, ή σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις, κατά τη διάρκεια της σταδιακής μείωσης των κορτικοστεροειδών. Μπορεί επίσης να ενδείκνυται προσαρμογή της συχνότητας της παρακολούθησης ανάλογα με την περίπτωση.

^b Η παρακολούθηση της ALT θα πρέπει να συνοδεύεται από παρακολούθηση της AST και της CPK, ώστε να διευκολυνθεί ο αποκλεισμός εναλλακτικών αιτιών των αυξήσεων της ALT (συμπεριλαμβανομένων δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμακευτικών αγωγών ή παραγόντων, της κατανάλωσης αλκοόλ ή της έντονης άσκησης).

Εάν ένας ασθενής επιστρέψει στην προφυλακτική χρήση συμπυκνωμάτων του Παράγοντα IX/αιμοστατικών παραγόντων για την επίτευξη αιμοστατικού ελέγχου, λάβετε υπόψη να τηρείτε τις οδηγίες που αφορούν τους εν λόγω παράγοντες για την παρακολούθηση και τη διαχείριση. Ο ετήσιος ιατρικός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας.

Θεραπευτικό σχήμα κορτικοστεροειδών

Μετά τη χορήγηση του etranacogene dezaparvovec, θα εκδηλωθεί μια ανοσολογική απόκριση στην πρωτεΐνη του καψιδίου του AAV5. Αυτό μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να οδηγήσει σε αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών (τρανσαμινίτιδα) (βλ. παραπάνω και παράγραφο 4.8). Σε περίπτωση αυξημένων επιπέδων ALT πάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο ή σε τιμές διπλάσιες από τα αρχικά επίπεδα του ασθενούς εντός των πρώτων 3 μηνών μετά τη δόση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης θεραπείας με κορτικοστεροειδή για τον μετριασμό της ανοσολογικής απόκρισης, π.χ. ξεκινώντας με από του στόματος 60 mg/ημέρα πρεδνιζολόνης ή πρεδνιζόνης (βλ. Πίνακα 2).

Συνιστάται περαιτέρω η αξιολόγηση των πιθανών εναλλακτικών αιτιών της αύξησης της ALT, συμπεριλαμβανομένων της χορήγησης δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων ή παραγόντων, της κατανάλωσης αλκοόλ ή της έντονης άσκησης. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανεξέτασης των επιπέδων της ALT εντός 24 έως 48 ωρών και, εάν ενδείκνυται κλινικά, το ενδεχόμενο πραγματοποίησης πρόσθετων εξετάσεων για τον αποκλεισμό εναλλακτικών αιτιολογιών.

Πίνακας 2: Συνιστώμενη θεραπεία με πρεδνιζολόνη ως απόκριση σε αυξήσεις της ALT:

Χρονοδιάγραμμα	Δόση από του στόματος πρεδνιζολόνης (mg/ημέρα)*
Εβδομάδα 1	60
Εβδομάδα 2	40
Εβδομάδα 3	30
Εβδομάδα 4	30
Δόση συντήρησης έως ότου το επίπεδο της ALT να επιστρέψει στο αρχικό επίπεδο	20
Σταδιακή μείωση της δόσης μετά την επίτευξη του αρχικού επιπέδου	Μείωση της ημερήσιας δόσης κατά 5 mg/εβδομάδα

* Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν φαρμακευτικά προϊόντα ισοδύναμα της πρεδνιζολόνης. Το ενδεχόμενο ενός συνδυαστικού ανοσοκατασταλτικού σχήματος ή της χρήσης μιας άλλης

ανοσοκατασταλτικής θεραπείας μπορεί επίσης να εξεταστεί σε περίπτωση αποτυχίας της θεραπείας με πρεδνιζολόνη ή αντένδειξης στη χρήση της (βλ. παράγραφο 4.5). Συνιστάται περαιτέρω να πραγματοποιηθεί μια διεπιστημονική αξιολόγηση με τη συμμετοχή ηπατολόγου, για τη βέλτιστη προσαρμογή της εναλλακτικής θεραπείας έναντι των κορτικοστεροειδών και την παρακολούθηση της κατάστασης του ασθενούς.

Κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων

Οι ασθενείς με αιμορροφιλία Β έχουν, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, μειωμένη πιθανότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων (π.χ. πνευμονική θρομβοεμβολή ή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) λόγω της εκ γενετής ανεπάρκειας στον καταρράκτη της πήξης. Η ανακούφιση των συμπτωμάτων της αιμορροφιλίας Β με την αποκατάσταση της δραστηριότητας του Παράγοντα ΙΧ μπορεί να εκθέσει τους ασθενείς σε πιθανό κίνδυνο θρομβοεμβολής, όπως παρατηρείται στον γενικό, μη αιμορροφιλικό, πληθυσμό.

Σε ασθενείς με αιμορροφιλία Β με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια, όπως ιστορικό καρδιαγγειακής ή καρδιομεταβολικής νόσου, αρτηριοσκλήρωσης, υπέρτασης, διαβήτη, προχωρημένη ηλικία, ο πιθανός κίνδυνος θρομβογονικότητας μπορεί να είναι υψηλότερος.

Στις κλινικές μελέτες με το etranacogene dezaparvonec δεν αναφέρθηκαν σχετιζόμενα με τη θεραπεία θρομβοεμβολικά επεισόδια (βλ. παράγραφο 5.1). Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν επίπεδα δραστηριότητας του Παράγοντα ΙΧ που να είναι ανώτερα των φυσιολογικών τιμών.

Αντισυλληπτικά μέτρα σε σχέση με την απόπτωση διαγονιδιακού DNA στο σπέρμα

Οι άρρενες ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την ανάγκη για αντισυλληπτικά μέτρα για τους ίδιους ή τις γυναίκες συντρόφους τους με ικανότητα τεκνοποίησης (βλ. παράγραφο 4.6).

Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Hemgenix δεν πρέπει να δωρίζουν αίμα, όργανα, ιστούς και κύτταρα για μεταμόσχευση. Αυτές οι πληροφορίες αναφέρονται στην Κάρτα Ασθενούς, η οποία πρέπει να δοθεί στον ασθενή μετά τη θεραπεία.

Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς

Στις κλινικές μελέτες με το etranacogene dezaparvonec δεν έχουν ενταχθεί ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που έλαβαν ανοσοκατασταλτική θεραπεία εντός 30 ημερών πριν από την έγχυση του etranacogene dezaparvonec. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχουν τεκμηριωθεί. Η χρήση σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς βασίζεται στην κρίση του επαγγελματία υγείας, λαμβάνοντας υπόψη τη γενική υγεία του ασθενούς και το ενδεχόμενο χρήσης κορτικοστεροειδών μετά τη θεραπεία με το etranacogene dezaparvonec.

Ασθενείς θετικοί στον HIV

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με ελεγχόμενη HIV λοίμωξη που έλαβαν θεραπεία με etranacogene dezaparvonec είναι περιορισμένα (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με HIV λοίμωξη που δεν ελέγχεται με αντιική θεραπεία, όπως φαίνεται από την τιμή CD4+ $\leq 200/\mu\text{L}$, δεν έχουν τεκμηριωθεί σε κλινικές μελέτες με το etranacogene dezaparvonec (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς με ενεργές ή μη ελεγχόμενες χρόνιες λοιμώξεις

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χορήγηση του etranacogene dezaparvonec σε ασθενείς με οξείες λοιμώξεις (όπως οξείες αναπνευστικές λοιμώξεις ή οξεία ηπατίτιδα) ή μη ελεγχόμενες χρόνιες

λοιμώξεις (όπως ενεργός χρόνια ηπατίτιδα Β). Είναι πιθανό αυτές οι οξείες ή μη ελεγχόμενες λοιμώξεις να επηρεάσουν την ανταπόκριση στο Hemgenix και να μειώσουν την αποτελεσματικότητά του ή/και να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ασθενείς με αυτές τις λοιμώξεις, η θεραπεία με το Hemgenix αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Εάν υπάρχουν σημεία ή συμπτώματα οξέων ή μη ελεγχόμενων χρόνιων ενεργών λοιμώξεων, η θεραπεία με το Hemgenix πρέπει να αναβληθεί μέχρι να υποχωρήσει ή να ελεγχθεί η λοίμωξη.

Ασθενείς με αναστολές του Παράγοντα ΙΧ. Παρακολούθηση για ανάπτυξη αναστολών του Παράγοντα ΙΧ

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χορήγηση του etranacogene dezaparvovec σε ασθενείς που έχουν ή είχαν αναστολές του Παράγοντα ΙΧ. Δεν είναι γνωστό εάν ή σε ποιο βαθμό αυτοί οι προϋπάρχοντες αναστολές του Παράγοντα ΙΧ μπορεί να επηρεάσουν την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του Hemgenix. Σε ασθενείς με ιστορικό αναστολών του Παράγοντα ΙΧ, η θεραπεία με το Hemgenix δεν ενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.1).

Στις κλινικές μελέτες με το etranacogene dezaparvovec, οι ασθενείς δεν είχαν ανιχνεύσιμους αναστολές του Παράγοντα ΙΧ κατά την έναρξη και δεν παρατηρήθηκε παραγωγή αναστολών του etranacogene dezaparvovec μετά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται μέσω κατάλληλων κλινικών και εργαστηριακών εξετάσεων για την ανάπτυξη αναστολών του Παράγοντα ΙΧ μετά τη χορήγηση του Hemgenix.

Χρήση συμπτωμάτων του Παράγοντα ΙΧ ή αιμοστατικών παραγόντων μετά από θεραπεία με το etranacogene dezaparvovec

Μετά τη χορήγηση του etranacogene dezaparvovec:

- Συμπτώματα του Παράγοντα ΙΧ/αιμοστατικοί παράγοντες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε περίπτωση επεμβατικών διαδικασιών, χειρουργικών επεμβάσεων, τραύματος ή αιμορραγιών, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας για τη διαχείριση της αιμορροφιλίας και με βάση τα τρέχοντα επίπεδα δραστηριότητας του Παράγοντα ΙΧ του ασθενούς.
- Εάν τα επίπεδα δραστηριότητας του Παράγοντα ΙΧ του ασθενούς είναι σταθερά κάτω από 5 IU/dL και ο ασθενής έχει εκδηλώσει επαναλαμβανόμενα αυθόρμητα αιμορραγικά επεισόδια, οι ιατροί θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο της χρήσης συμπτωμάτων του Παράγοντα ΙΧ για την ελαχιστοποίηση των επεισοδίων, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας για τη διαχείριση της αιμορροφιλίας. Οι αρθρώσεις-στόχοι θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας.

Επαναλαμβανόμενη θεραπεία και επίδραση σε άλλες διαμεσολαβούμενες από τον AAV θεραπείες

Δεν είναι ακόμη γνωστό εάν ή υπό ποιες συνθήκες η θεραπεία με το Hemgenix μπορεί να επαναληφθεί και σε ποιο βαθμό τα παραγόμενα ενδογενή αντισώματα διασταυρούμενης αντίδρασης θα μπορούσαν να αλληλεπιδράσουν με τα κανιδια των φορέων AAV που χρησιμοποιούνται από άλλες γονιδιακές θεραπείες, επηρεάζοντας δυνητικά τη θεραπευτική τους αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 4.4 παραπάνω).

Κίνδυνος κακοήθειας ως αποτέλεσμα ενσωμάτωσης του φορέα

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση των θέσεων ενσωμάτωσης σε δείγματα ήπατος από έναν ασθενή που έλαβε θεραπεία με το Hemgenix σε κλινικές μελέτες. Τα δείγματα συλλέχθηκαν ένα έτος μετά τη δόση. Ενσωμάτωση του φορέα στο ανθρώπινο γονιδιωματικό DNA παρατηρήθηκε σε όλα τα δείγματα.

Η κλινική σημασία των μεμονωμένων συμβάντων ενσωμάτωσης δεν είναι γνωστή μέχρι σήμερα, αλλά αναγνωρίζεται ότι η μεμονωμένη ενσωμάτωση στο ανθρώπινο γονιδίωμα μπορεί δυνητικά να συμβάλει στον κίνδυνο ανάπτυξης κακοήθειας.

Στις κλινικές μελέτες δεν εντοπίστηκαν κακοήθειες σε σχέση με τη θεραπεία με το etranacogene

dezarparnovec (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.3). Σε περίπτωση εμφάνισης κακοήθειας, ο θεράπων επαγγελματίας υγείας θα πρέπει να επικοινωνήσει με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για να λάβει οδηγίες σχετικά με τη συλλογή δειγμάτων από τον ασθενή προκειμένου να εξεταστεί η πιθανή ενσωμάτωση του φορέα και να αναλυθεί η θέση της ενσωμάτωσης.

Συνιστάται οι ασθενείς με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (όπως ηπατική ίνωση, ηπατίτιδα C ή B, μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος) να υποβάλλονται σε τακτικούς υπερηχογραφικούς ελέγχους του ήπατος και να παρακολουθούνται τακτικά για αυξήσεις της άλφα-φετοπρωτεΐνης (AFP) (π.χ. ετησίως) για τουλάχιστον 5 έτη μετά τη χορήγηση του Hemgenix (βλ. επίσης παράγραφο 4.3).

Μακροχρόνια παρακολούθηση

Οι ασθενείς αναμένεται να ενταχθούν σε μια μελέτη παρακολούθησης για την παρακολούθηση των ασθενών με αιμορροφιλία για 15 έτη, ώστε να τεκμηριωθεί η μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της γονιδιακής θεραπείας με το Hemgenix.

Περιεκτικότητα σε νάτριο και κάλιο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 35,2 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με το 1,8% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης των 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει κάλιο, λιγότερο από 1 mmol (39mg) ανά φιαλίδιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο καλίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πριν από τη χορήγηση του etranacogene dezaparnovec, θα πρέπει να ελέγχονται τα υφιστάμενα φαρμακευτικά προϊόντα που λαμβάνει ο ασθενής, για να προσδιοριστεί εάν θα πρέπει να τροποποιηθούν ώστε να αποτραπούν οι αναμενόμενες αλληλεπιδράσεις που περιγράφονται σε αυτήν την παράγραφο.

Οι συγχωρηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά τη χορήγηση του etranacogene dezaparnovec, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους, και θα πρέπει να αξιολογείται η ανάγκη αλλαγής των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων με βάση την κατάσταση της υγείας του ήπατος του ασθενούς και τους ενδεχόμενους κινδύνους. Όταν ξεκινά μια νέα φαρμακευτική αγωγή, συνιστάται ανελλιπής παρακολούθηση των επιπέδων της ALT και των επιπέδων της δραστηριότητας του Παράγοντα IX (π.χ. εβδομαδιαίως έως κάθε 2 εβδομάδες για τον πρώτο μήνα) για την αξιολόγηση των πιθανών επιδράσεων και στις δυο παραμέτρους.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων *in vivo*.

Ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα ή ουσίες

Η εμπειρία με τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς που λαμβάνουν ηπατοτοξική φαρμακευτική αγωγή ή χρησιμοποιούν ηπατοτοξικές ουσίες είναι περιορισμένη. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του etranacogene dezaparnovec σε αυτές τις περιπτώσεις δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Πριν από τη χορήγηση του etranacogene dezaparnovec σε ασθενείς που λαμβάνουν πιθανά ηπατοτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα ή χρησιμοποιούν άλλους ηπατοτοξικούς παράγοντες (συμπεριλαμβανομένων του αλκοόλ, πιθανών ηπατοτοξικών φυτικών προϊόντων και διατροφικών συμπληρωμάτων) και κατά τη λήψη της απόφασης για την αποδοχή της χρήσης αυτών των παραγόντων μετά τη θεραπεία με το etranacogene dezaparnovec, οι ιατροί θα πρέπει να λάβουν υπόψη τους ότι οι εν λόγω ουσίες μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του etranacogene dezaparnovec και να αυξήσουν τον κίνδυνο για πιο σοβαρές ηπατικές αντιδράσεις, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά τη χορήγηση του etranacogene dezaparnovec (βλ. παράγραφο 4.4).

Αλληλεπιδράσεις με παράγοντες που μπορεί να μειώσουν ή να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις των κορτικοστεροειδών στο πλάσμα

Οι παράγοντες που μπορεί να μειώσουν ή να αυξήσουν τη συγκέντρωση των κορτικοστεροειδών στο πλάσμα (π.χ. παράγοντες που ενεργοποιούν ή αναστέλλουν το κυτόχρωμα P450 3A4) μπορούν να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του θεραπευτικού σχήματος των κορτικοστεροειδών ή να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους (βλ. παράγραφο 4.4).

Εμβολιασμοί

Πριν από την έγχυση του etranacogene dezaparvonec, βεβαιωθείτε ότι ο ασθενής έχει υποβληθεί στους ενδεδειγμένους εμβολιασμούς. Το χρονοδιάγραμμα των εμβολιασμών του ασθενούς μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί για να διευκολύνει την ταυτόχρονη ανοσοτροποποιητική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν πρέπει να χορηγούνται εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς στους ασθενείς ενόσω λαμβάνουν ανοσοτροποποιητική θεραπεία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με ικανότητα τεκνοποίησης

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες γονιμότητας/εμβρυϊκές μελέτες σε ζώα για να τεκμηριωθεί εάν η χρήση σε γυναίκες με ικανότητα τεκνοποίησης και κατά τη διάρκεια της κύησης θα μπορούσε να είναι επιβλαβής για το νεογέννητο παιδί (θεωρητικός κίνδυνος ενσωμάτωσης του ιικού φορέα στα εμβρυϊκά κύτταρα μέσω κάθετης μετάδοσης).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να συνιστούν συγκεκριμένη διάρκεια λήψης αντισυλληπτικών μέτρων σε γυναίκες με ικανότητα τεκνοποίησης. Συνεπώς, το Hemgenix δεν συνιστάται σε γυναίκες με ικανότητα τεκνοποίησης.

Αντισύλληψη μετά από χορήγηση σε άνδρες

Σε κλινικές μελέτες, μετά τη χορήγηση του etranacogene dezaparvonec, το διαγονιδιακό DNA ήταν προσωρινά ανιχνεύσιμο στο σπέρμα (βλ. παράγραφο 5.2).

Για 12 μήνες μετά τη χορήγηση του etranacogene dezaparvonec, οι ασθενείς με αναπαραγωγική ικανότητα που το έλαβαν και οι γυναίκες σύντροφοί τους με ικανότητα τεκνοποίησης πρέπει να προλαμβάνουν ή να αναβάλλουν την κύηση χρησιμοποιώντας αντισύλληψη φραγμού.

Οι άνδρες που υποβάλλονται σε θεραπεία με Hemgenix δεν πρέπει να δωρίζουν σπέρμα ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο δυνητικός κίνδυνος μετάδοσης βλαστικής σειράς από τον πατέρα (βλ. παράγραφο 4.4).

Κύηση

Δεν υπάρχει διαθέσιμη εμπειρία σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με το Hemgenix. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo όταν χορηγείται σε εγκύους ή εάν μπορεί να επηρεάσει την αναπαραγωγική ικανότητα. Το Hemgenix δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το etranacogene dezaparvonec απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη. Το Hemgenix δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Οι επιδράσεις στην ανδρική γονιμότητα έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα με ποντίκια. Δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη επίδραση στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η έγχυση του etranacogene dezaparnonec μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Λόγω πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως προσωρινή ζάλη, κόπωση και κεφαλαλγία, που εμφανίστηκαν λίγο μετά τη χορήγηση του etranacogene dezaparnonec, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων, μέχρι να είναι σίγουροι ότι αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν τους επηρεάζει δυσμενώς (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) σε κλινικές μελέτες με το etranacogene dezaparnonec ήταν κεφαλαλγία (πολύ συχνή, 31,6% των ασθενών), αυξήσεις της ALT (πολύ συχνή, 22,8% των ασθενών), αυξήσεις της AST (πολύ συχνή, 17,5% των ασθενών) και γριπώδης συνδρομή (πολύ συχνή, 14% των ασθενών).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει μια επισκόπηση των ΑΕ από κλινικές δοκιμές με το etranacogene dezaparnonec σε 57 ασθενείς. Οι ΑΕ ταξινομούνται σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα και τη συχνότητα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Οι ΑΕ παρατίθενται με βάση την ακόλουθη σύμβαση για τις κατηγορίες συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κατά σειρά φθίνουσας συχνότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες που ελήφθησαν από κλινικές μελέτες με το etranacogene dezaparnonec

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα (SOC) κατά MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) (Προτιμώμενος όρος)	Συχνότητα ανά ασθενή
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνή
	Ζάλη	Συχνή
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Ναυτία	Συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Γριπώδης συνδρομή	Πολύ συχνή
	Κόπωση, κακουχία	Συχνή
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αυξημένη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη	Πολύ συχνή
	Αυξημένη κρεατινική φωσφοκινάση του αίματος, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος	Συχνή
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (υπερευαισθησία, αντίδραση στο σημείο της έγχυσης, ζάλη, κνησμός στον οφθαλμό, έξαψη, άλγος στην άνω κοιλία, κνίδωση, θωρακική δυσφορία, πυρεξία)	Πολύ συχνή*

* Η συχνότητα προκύπτει από συγκεντρωτικές αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση παρόμοιας

ιατρικής αντίληψης. Μεμονωμένες αντιδράσεις στην έγχυση εμφανίστηκαν σε 1 έως 2 ασθενείς με συχνότητα «συχνή» (επίπτωση 1,8 έως 3,5%).

Ηπατικές εργαστηριακές ανωμαλίες

Ο Πίνακας 4 περιγράφει τις ηπατικές εργαστηριακές ανωμαλίες μετά τη χορήγηση του Hemgenix. Οι αυξήσεις της ALT χαρακτηρίζονται περαιτέρω, καθώς μπορεί να συνοδεύονται από μειωμένη δραστηριότητα του Παράγοντα IX και μπορεί να υποδεικνύουν την ανάγκη έναρξης θεραπείας με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας 4. Ηπατικές εργαστηριακές ανωμαλίες σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε etranacogene dezaparvonoc σε δόση 2×10^{13} gc/kg σωματικού βάρους σε κλινικές μελέτες

Αυξήσεις εργαστηριακών παραμέτρων ^α	Αριθμός ασθενών (%) N = 57
Αυξήσεις της ALT > ULN^β	23 (40,4%)
> ULN – 3,0 x ULN ^γ	17 (29,8%)
> 3,0 – 5,0 x ULN ^δ	1 (1,8%)
> 5,0 – 20,0 x ULN ^ε	1 (1,8%)
Αυξήσεις της AST > UNL^β	24 (42,1%)
> ULN – 3,0 x ULN ^γ	19 (33,3%)
> 3,0 – 5,0 x ULN ^δ	4 (7,0%)
Αυξήσεις της χολερυθρίνης > ULN^β	14 (24,6%)
> ULN – 1,5 x ULN ^γ	12 (21,1%)

Συντομογραφίες: ULN = Ανώτατο φυσιολογικό όριο, CTCAE = Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα

^αΠαρουσιάζονται οι υψηλότερες μετά τη δόση τιμές των Βαθμών κατά CTCAE

^βΔεν έφτασαν όλοι οι ασθενείς με εργαστηριακή ανωμαλία >ULN σε Βαθμού 1 κατά CTCAE λόγω των αυξημένων επιπέδων αναφοράς

^γΒαθμού 1 κατά CTCAE

^δΒαθμού 2 κατά CTCAE

^εΒαθμού 3 κατά CTCAE

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Στις κλινικές μελέτες με το etranacogene dezaparvonoc, έχουν παρατηρηθεί σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ήπιας έως μέτριας βαρύτητας σε 7/57 (12,3%) ασθενείς. Η έγχυση διακόπηκε προσωρινά σε 3 ασθενείς και συνεχίστηκε εκ νέου με βραδύτερο ρυθμό έγχυσης μαζί με την έναρξη θεραπείας με αντιισταμινικά ή/και κορτικοστεροειδή. Σε 1 ασθενή, η έγχυση διακόπηκε και δεν συνεχίστηκε εκ νέου (βλ. παράγραφο 5.1).

Ανοσοδιαμεσολαβούμενη τρανσαμινίτιδα

Στις κλινικές μελέτες, εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες με αυξήσεις της ALT εκδηλώθηκαν σε 13/57 (22,8%) ασθενείς. Η έναρξη των αυξήσεων της ALT κυμαινόταν από την ημέρα 22 έως την ημέρα 787 μετά τη δόση. Εννέα από τους 13 ασθενείς με αυξήσεις της ALT έλαβαν αγωγή σταδιακά μειούμενων κορτικοστεροειδών. Η μέση διάρκεια της θεραπείας με κορτικοστεροειδή για αυτούς τους ασθενείς ήταν 81,4 ημέρες. Εννέα από τους 13 ασθενείς με αυξήσεις της ALT εκδήλωσαν επίσης αυξήσεις της AST. Όλες οι εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες των αυξημένων τιμών της ALT ήταν μη σοβαρές και υποχώρησαν εντός 3 έως 127 ημερών.

Ανοσογονικότητα

Στις κλινικές μελέτες με το etranacogene dezaparvonoc, δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη αναστολέων του Παράγοντα IX.

Σε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το etranacogene dezaparvonoc παρατηρήθηκε μια αναμενόμενη παρατεταμένη χυμική ανοσοαπόκριση στο εγχέόμενο καψίδιο του AAV5. Τα επίπεδα

των αντισωμάτων αντι-AAV5 είχαν αυξηθεί πάνω από το ανώτατο όριο ποσοτικοποίησης του 1:8748 έως την εβδομάδα 3 μετά τη δόση και παρέμειναν αυξημένα πάνω από το ανώτατο όριο ποσοτικοποίησης, όπως μετρήθηκε τον μήνα 24 μετά τη δόση.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν δεδομένα από κλινικές μελέτες σχετικά με την υπερδοσολογία με το etranacogene dezaparvonec.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Παράγοντες της πήξης του αίματος, κωδικός ATC: B02BD16

Μηχανισμός δράσης

Το etranacogene dezaparvonec είναι ένα προϊόν γονιδιακής θεραπείας που έχει σχεδιαστεί για την εισαγωγή ενός αντιγράφου της αλληλουχίας DNA που κωδικοποιεί τον ανθρώπινο Παράγοντα IX στα ηπατικά κύτταρα προκειμένου να αντιμετωπιστεί η βασικής αιτία της νόσου της αιμορροφιλίας B. Το etranacogene dezaparvonec αποτελείται από μια βελτιστοποιημένη ως προς τα κωδικόνια αλληλουχία DNA που κωδικοποιεί την παραλλαγή Padua κέρδους λειτουργίας (gain-of-function) του ανθρώπινου Παράγοντα IX (hFIXco-Padua), υπό τον έλεγχο του ηπατοεκλεκτικού υποκινητή LP1, η οποία είναι ενθυλακωμένη σε έναν μη αναπαραγόμενο, ανασυνδυασμένο αδενοσχετιζόμενο ιικό φορέα οροτύπου 5 (AAV5) (βλ. παράγραφο 2.1).

Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση, το etranacogene dezaparvonec στοχεύει κατά προτίμηση τα ηπατοκύτταρα, όπου το DNA του φορέα παραμένει σχεδόν αποκλειστικά σε μορφή επισώματος (βλ. παράγραφο 5.3 παρακάτω). Μετά τη μεταγωγή, το etranacogene dezaparvonec κατευθύνει τη μακροχρόνια, ηπατοεκλεκτική έκφραση της πρωτεΐνης του Παράγοντα IX-Padua. Ως αποτέλεσμα, το etranacogene dezaparvonec βελτιώνει εν μέρει ή πλήρως την ανεπάρκεια της προπηκτικής δράσης του κυκλοφορούντος Παράγοντα IX σε ασθενείς με αιμορροφιλία B.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του etranacogene dezaparvonec αξιολογήθηκαν σε 2 προοπτικές, ανοικτής επισήμανσης, εφάπαξ δόσης μελέτες μονού σκέλους, μια μελέτη φάσης 2β που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ και μια πολυεθνική μελέτη φάσης 3 που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ, το Ηνωμένο Βασίλειο και την ΕΕ. Και στις δύο μελέτες εντάχθηκαν ενήλικες άρρενες ασθενείς (εύρος σωματικού βάρους: 58 έως 169 kg) με αιμορροφιλία B μετρίως βαριάς ή βαριάς μορφής (δραστικότητα του Παράγοντα IX $\leq 2\%$, N=3 στη φάση 2β και N=54 στη φάση 3), οι οποίοι έλαβαν εφάπαξ ενδοφλέβια δόση etranacogene dezaparvonec 2×10^{13} gc/kg σωματικού βάρους και εισήλθαν σε περίοδο παρακολούθησης διάρκειας 5 ετών.

Στην προεγκριτική μελέτη φάσης 3, N=54 άρρενες ασθενείς συνολικά, ηλικίας 19 έως 75 ετών κατά την ένταξη (n=47 ≥ 18 και < 65 ετών, n=7 ≥ 65 ετών) με αιμορροφιλία B μετρίως βαριάς ή βαριάς μορφής, ολοκλήρωσαν μια εισαγωγική φάση παρατήρησης διάρκειας ≥ 6 μηνών υπό τυπική προφυλακτική αγωγή του προτύπου φροντίδας με Παράγοντα IX, μετά την οποία οι ασθενείς έλαβαν μια εφάπαξ ενδοφλέβια δόση του etranacogene dezaparvonec. Πραγματοποιούνταν τακτικά

επισκέψεις παρακολούθησης μετά τη θεραπεία, με 53/54 ασθενείς να ολοκληρώνουν τουλάχιστον 18 μήνες παρακολούθησης. Ένας ασθενής, ηλικίας 75 ετών κατά τη διαλογή, απεβίωσε από καρδιογενή καταπληξία τον μήνα 15 μετά τη δόση, ένα συμβάν που επιβεβαιώθηκε ότι δεν σχετιζόταν με τη θεραπεία. Οι υπόλοιποι 53/54 ασθενείς συνεχίζουν την παρακολούθηση μετά τη δόση για 5 έτη συνολικά. Από αυτούς, 1 ασθενής έλαβε ένα μέρος της δόσης (10%) του etranacogene dezaparvonoc λόγω αντίδρασης στην έγχυση κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Πριν από τη χορήγηση της δόσης του etranacogene dezaparvonoc, όλοι οι ασθενείς λάμβαναν προφυλακτική αγωγή υποκατάστασης του Παράγοντα ΙΧ. Προϋπάρχοντα εξουδετερωτικά αντισώματα αντι-AAV5 υπήρχαν σε 21/54 (38,9%) ασθενείς κατά την έναρξη.

Ο πρωτεύων στόχος αποτελεσματικότητας για τη μελέτη φάσης 3 ήταν η αξιολόγηση της μείωσης του ετησιοποιημένου ρυθμού αιμορραγίας (ABR) μεταξύ του μήνα 7 και του μήνα 18 μετά τη δόση, δηλ., μετά την επίτευξη μιας σταθερής έκφρασης του Παράγοντα ΙΧ έως τον μήνα 6 μετά τη δόση, σε σύγκριση με την εισαγωγική περίοδο παρατήρησης. Για τον σκοπό αυτό, λήφθηκαν υπόψη όλα τα αιμορραγικά επεισόδια, ανεξάρτητα από την αξιολόγηση του ερευνητή. Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας έδειξαν ανωτερότητα του etranacogene dezaparvonoc σε σχέση με τη συνεχή, συνήθη προφυλακτική αγωγή με τον Παράγοντα ΙΧ (βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 5: Αιμορραγικά συμβάντα και ετησιοποιημένοι ρυθμοί αιμορραγίας

Αριθμός	≥6 μήνες εισαγωγική περίοδος FAS (N=54)	7-18 μήνες μετά τη δόση FAS (N=54)	≥6 μήνες εισαγωγική περίοδος (N=53) ^{***}	7-18 μήνες μετά τη δόση (N=53) ^{***}
Αριθμός ασθενών με αιμορραγίες	40 (74,1%)	20 (37,0%)	40 (75,5%)	19 (35,8%)
Αριθμός ασθενών με μηδενικές αιμορραγίες	14 (25,9%)	34 (63,0%)	13 (24,5%)	34 (64,2%)
Αριθμός οποιωνδήποτε αιμορραγιών	136	54	136	49
Αριθμός ανθρωποετών για αιμορραγικά συμβάντα	33,12	49,78		
Προσαρμοσμένος [*] ABR ^{**} (ΔΕ 95%) για οποιεσδήποτε αιμορραγίες	4,19 (3,22, 5,45)	1,51 (0,81, 2,82)	3,89 (2,93, 5,16)	1,07 (0,63, 1,82)
Μείωση ABR (εισαγωγική περίοδος έως μετά τη θεραπεία) Αμφίπλευρο ΔΕ Wald 95% Μονόπλευρη τιμή p ^{****}	-	64% (36%, 80%) 0,0002		72% (57%, 83%) p<0,0001
Αριθμός ασθενών με βαριές αιμορραγίες	10 (18,5%)	7 (13%)	-	-
Αριθμός ασθενών με πολύ βαριές αιμορραγίες	3 (5,6%)	2 (3,7%)	-	-
Προσαρμοσμένος ABR για αυθόρμητες αιμορραγίες Μονόπλευρη τιμή p	1,52	0,44 p=0,0034	-	-
Προσαρμοσμένος ABR για αιμορραγίες στις αρθρώσεις Μονόπλευρη τιμή p	2,35	0,51 p<0,0001	-	-
Προσαρμοσμένος ABR για τραυματικές αιμορραγίες Μονόπλευρη τιμή p	2,09	0,62 p<0,0001	-	-

Συντομογραφίες: ABR = ετησιοποιημένος ρυθμός αιμορραγίας, FAS = σύνολο πλήρους ανάλυσης που περιλαμβάνει και τους 54 ασθενείς που έλαβαν δόση, ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης

^{*}Προσαρμοσμένος ABR: Ο προσαρμοσμένος ABR και η σύγκριση του ABR μεταξύ της εισαγωγικής περιόδου και της περιόδου μετά τη θεραπεία εκτιμήθηκαν από μια στατιστική μοντελοποίηση (δηλ. από ένα μοντέλο αρνητικής διωνυμικής παλινδρόμησης με γενικευμένες εξισώσεις εκτίμησης

επαναλαμβανόμενων μετρήσεων, που λαμβάνει υπόψη τον ζευγαρωτό σχεδιασμό της μελέτης με μια παράμετρο αποκλεισμού (offset) ώστε να ληφθούν υπόψη οι διαφορετικές περιόδους συλλογής. Η περίοδος θεραπείας συμπεριλήφθηκε ως κατηγορική συμμεταβλητή.)

**Ο ABR μετρήθηκε από τον μήνα 7 έως τον μήνα 18 μετά την έγχυση του etranacogene dezaparvonos, διασφαλίζοντας ότι αυτή η περίοδος αντιπροσώπευε την έκφραση του Παράγοντα IX από το διαγονίδιο σε συνθήκες σταθερής κατάστασης.

***Τα πληθυσμιακά δεδομένα περιλαμβάνουν όλους τους ασθενείς που έλαβαν δόση, εκτός από έναν ασθενή με προϋπάρχοντα τίτλο εξουδετερωτικών αντισωμάτων αντι-AAV5 1:3212, ο οποίος δεν ανταποκρίθηκε στη θεραπεία, δηλ. δεν παρουσίασε έκφραση και δραστηριότητα του Παράγοντα IX μετά τη δόση.

****Η μονόπλευρη τιμή $p \leq 0,025$ για την περίοδο μετά τη θεραπεία/την εισαγωγική περίοδο, η οποία ήταν <1 , θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

Μετά από την εφάπαξ δόση του etranacogene dezaparvonos, παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές αυξήσεις της δραστηριότητας του Παράγοντα IX, όπως μετρήθηκε με τη δοκιμασία ενός σταδίου (βάσει aPTT) (βλ. Πίνακα 6). Η δραστηριότητα του Παράγοντα IX μετρήθηκε επίσης με τη χρωμογόνο δοκιμασία και τα αποτελέσματα ήταν χαμηλότερα σε σύγκριση με τα αποτελέσματα της δοκιμασίας ενός σταδίου (βάσει aPTT), με τη μέση αναλογία της χρωμογόνου δοκιμασίας προς τη δοκιμασία ενός σταδίου της δραστηριότητας του Παράγοντα IX να κυμαίνεται από 0,408 έως 0,547 από τον μήνα 6 έως τον μήνα 24 μετά τη δόση.

Πίνακας 6. Μη επιμολυσμένη δραστηριότητα² του Παράγοντα IX στους 6, 12, 18 και 24 μήνες (FAS, δοκιμασία ενός σταδίου (βάσει aPTT))

	Έναρξη ¹ (N=54) ²	6 μήνες μετά τη δόση (N=51) ²	12 μήνες μετά τη δόση (N=50) ^{2#}	18 μήνες μετά τη δόση (N=50) ²	24 μήνες μετά τη δόση ⁵ (N=50) ²
Μέση % τιμή (SD)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,40)	36,66 (18,96)
Διάμεση % τιμή (ελάχ., μέγ.)	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)
Μεταβολή από την έναρξη Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (LS) (SE) ³ ΔΕ 95% Μονόπλευρη τιμή p ⁴	δ/ι	36,18 (2,432)	38,81 (2,442)	34,31 (2,444)	34,13 (2,325)
		31,41, 40,95 p<0,0001	34,01, 43,60 p<0,0001	29,52, 39,11 p<0,0001	29,57, 38,69 p<0,0001

Συντομογραφίες: aPTT = χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, FAS = σύνολο πλήρους ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένων και των 54 ασθενών που έλαβαν δόση, LS = ελάχιστα τετράγωνα, μέγ. = μέγιστη, ελάχ. = ελάχιστη, δ/ι = δεν ισχύει, SD = τυπική απόκλιση, SE = τυπικό σφάλμα.

¹Έναρξη: τα επίπεδα αναφοράς της δραστηριότητας του Παράγοντα IX ορίστηκε με βάση τη βαρύτητα της αιμορροφιλίας Β του ασθενούς σύμφωνα με το ιστορικό του, που τεκμηριώνεται στο έντυπο αναφοράς περιστατικού. Εάν ο ασθενής είχε τεκμηριωμένη ανεπάρκεια του Παράγοντα IX βαριάς μορφής (επίπεδο του Παράγοντα IX στο πλάσμα $<1\%$), το επίπεδο αναφοράς της δραστηριότητας του Παράγοντα IX ορίστηκε ως 1% . Εάν ο ασθενής είχε τεκμηριωμένη ανεπάρκεια του Παράγοντα IX μετρίως βαριάς μορφής (επίπεδο του Παράγοντα IX στο πλάσμα $\geq 1\%$ και $\leq 2\%$), το επίπεδο αναφοράς της δραστηριότητας του Παράγοντα IX ορίστηκε ως 2% .

²Μη επιμολυσμένα: τα δείγματα αίματος που συλλέχθηκαν εντός 5 χρονικών διαστημάτων ημίσειας ζωής από τη χρήση εξωγενούς Παράγοντα IX αποκλείστηκαν. Για τον καθορισμό της επιμόλυνσης λήφθηκαν υπόψη τόσο η ημερομηνία όσο και η ώρα χρήσης του εξωγενούς Παράγοντα IX και της αιμοληψίας. Για τους ασθενείς με μηδενικές μη επιμολυσμένες τιμές μετά τη θεραπεία, σύμφωνα με το κεντρικό εργαστήριο, η μεταβολή των τιμών τους σε σχέση με τις τιμές αναφοράς ορίστηκε ως

μηδέν για αυτήν την ανάλυση, και οι τιμές τους μετά την έναρξη ορίστηκαν ως ίσες με τις τιμές αναφοράς. Τα επίπεδα αναφοράς της δραστηριότητας του Παράγοντα IX κατά την έναρξη υπολογίστηκαν με βάση τη βαρύτητα της αιμορροφιλίας Β του ασθενούς σύμφωνα με το ιστορικό του, που τεκμηριώνεται στο έντυπο αναφοράς περιστατικού. Το σύνολο FAS περιελάμβανε 1 ασθενή που έλαβε μόνο το 10% της προγραμματισμένης δόσης, 1 ασθενή που απεβίωσε τον μήνα 15 μετά τη δόση λόγω μη σχετιζόμενης συνυπάρχουσας νόσου, 1 ασθενή με τίτλο προϋπαρχόντων εξουδετερωτικών αντισωμάτων αντι-AAV5 1:3212 που δεν ανταποκρίθηκε στη θεραπεία και 1 ασθενή με επιμόλυνση με εξωγενή Παράγοντα IX. Αντίστοιχα, τα πληθυσμιακά δεδομένα περιλάμβαναν 54 έως 50 ασθενείς με μη επιμολυσμένη δειγματοληψία.

³Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (SE): η μέση τιμή από ένα γραμμικό μικτό μοντέλο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ως κατηγορική συμμεταβλητή.

⁴Η μονόπλευρη τιμή $p \leq 0,025$ για τη περίοδο μετά τη θεραπεία, η οποία ήταν ανώτερη από την αρχική τιμή θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

⁵Για τον μήνα 24, τα δεδομένα βασίστηκαν σε μια ad-hoc ανάλυση και η τιμή p δεν προσαρμόστηκε για πολλαπλότητα.

Η έναρξη της έκφρασης της πρωτεΐνης του Παράγοντα IX μετά τη δόση ήταν ανιχνεύσιμη από την πρώτη μη επιμολυσμένη μέτρηση την εβδομάδα 3. Γενικά, αν και είναι πιο μεταβλητό, το προφίλ της κινητικής της πρωτεΐνης του Παράγοντα IX κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά τη θεραπεία ακολούθησε μια τάση παρόμοια με αυτήν της δραστηριότητας του Παράγοντα IX.

Η ανάλυση ανθεκτικότητας της δραστηριότητας του Παράγοντα IX έδειξε σταθερά επίπεδα του Παράγοντα IX από τους 6 μήνες έως και τους 24 μήνες. Η ανάλυση ανθεκτικότητας έδειξε παρόμοια τάση της δραστηριότητας του Παράγοντα IX μετά τη δόση για το etranacogene dezaparγονες όπως και για τον προκάτοχό του, τη γονιδιακή θεραπεία rAAV5-hFIX που κωδικοποιεί ανθρώπινο Παράγοντα IX άγριου τύπου σε μια προηγούμενη κλινική μελέτη, η οποία έδειξε σταθερή δραστηριότητα του Παράγοντα IX μετά τη δόση από τους 6 μήνες έως και τα 5 έτη (βλ. παράγραφο 5.3).

Ενώ παρατηρήθηκε μια συνολικά χαμηλότερη αριθμητική μέση δραστηριότητα του Παράγοντα IX σε ασθενείς με προϋπάρχοντα εξουδετερωτικά αντισώματα αντι-AAV5, δεν προσδιορίστηκε κάποια κλινικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του τίτλου των προϋπαρχόντων αντισωμάτων αντι-AAV5 των ασθενών και της δραστηριότητας του Παράγοντα IX στους 18 μήνες μετά τη δόση (βλ. Πίνακα 7). Σε 1 ασθενή με τίτλο προϋπαρχόντων αντισωμάτων αντι-AAV5 1:3212 κατά τη διαλογή, δεν παρατηρήθηκε καμία ανταπόκριση στη θεραπεία με το etranacogene dezaparγονες, με καμία έκφραση και δραστηριότητα του Παράγοντα IX.

Πίνακας 7: Επίπεδα δραστηριότητας του ενδογενούς Παράγοντα IX μετά τη δόση σε ασθενείς με και χωρίς προϋπάρχοντα εξουδετερωτικά αντισώματα αντι-AAV5 (FAS, δοκιμασία ενός σταδίου (βάσει aPTT))

	Μεταβολή από την έναρξη					
	Αριθμός ασθενών	Μέση δραστηριότητα α Παράγοντα I X (%) (SD)	Διάμεση δραστηριότητα Παράγοντα IX (%) (ελάχ., μέγ.)	Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (SE) [†]	ΔΕ 95%	Μονόπλευρη τιμή p
Με προϋπάρχοντα εξουδετερωτικά αντισώματα αντι-AAV5						
Έναρξη	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0, 2,0)	δ/ι	δ/ι	δ/ι
Μήνας 6	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2, 90,4)	30,79 (3,827)	23,26, 38,32	<0,0001
Μήνας 12	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5, 73,6)	31,59 (3,847)	24,02, 39,16	<0,0001
Μήνας 18	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3, 57,9)	26,83 (3,854)	19,24, 34,41	<0,0001

	Αριθμός ασθενών	Μέση δραστηριότητα Παράγοντα IX (%) (SD)	Διάμεση δραστηριότητα Παράγοντα IX (%) (ελάχ., μέγ.)	Μεταβολή από την έναρξη		
				Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (SE) [†]	ΔΕ 95%	Μονόπλευρη τιμή p
Μήνας 24	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1, 88,3)	28,35 (3,928)	20,62, 36,08	<0,0001
Χωρίς προϋπάρχοντα εξουδετερωτικά αντισώματα αντι-AAV5						
Έναρξη	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0, 2,0)	δ/ι	δ/ι	δ/ι
Μήνας 6	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4, 97,1)	39,46 (3,172)	33,23, 45,69	<0,0001
Μήνας 12	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9, 113,0)	43,07 (3,176)	36,83, 49,31	<0,0001
Μήνας 18	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5, 122,9)	38,72 (3,172)	32,49, 44,95	<0,0001
Μήνας 24	33	38,55 (19,19)	35,40 (4,7, 99,2)	37,40 (2,933)	31,64, 43,16	<0,0001

Συντομογραφίες: FAS = σύνολο πλήρους ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένων και των 54 ασθενών που έλαβαν δόση, aPTT = χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, LS = ελάχιστα τετράγωνα, μεγ. = μέγιστη, ελάχ. = ελάχιστη, δ/ι = δεν ισχύει, SD = τυπική απόκλιση, SE = τυπικό σφάλμα.

[†]Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων (SE): από ένα γραμμικό μικτό μοντέλο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ως κατηγορική συμμεταβλητή.

Η μελέτη κατέδειξε επίσης ανωτερότητα του etranacogene dezaparvonec στους 18 μήνες μετά τη δόση σε σχέση με τη συνήθη προφυλακτική αγωγή με εξωγενή Παράγοντα IX κατά την εισαγωγική περίοδο (βλ. Πίνακα 8). Ο ABR για τα αιμορραγικά επεισόδια που αντιμετωπίστηκαν με Παράγοντα IX κατά τη διάρκεια των μηνών 7 έως 18 μετά τη δόση μειώθηκε κατά 77% (βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 8. Ετησιοποιημένοι ρυθμοί αιμορραγίας για αιμορραγικά επεισόδια που αντιμετωπίστηκαν με Παράγοντα IX

	≥6 μήνες εισαγωγική περίοδος FAS (N=54)	7-18 μήνες μετά τη δόση FAS (N=54)
Αριθμός ασθενών με αιμορραγίες που αντιμετωπίστηκαν με Παράγοντα IX	37/54 (68,5%)	15/54 (27,8%)
Αριθμός αιμορραγιών που αντιμετωπίστηκαν με Παράγοντα IX	118	30
Προσαρμοσμένος ABR (ΔΕ 95%) για αιμορραγίες που αντιμετωπίστηκαν με Παράγοντα IX	3,65 (2,82, 4,74)	0,84 (0,41, 1,73)
Αναλογία ABR για αιμορραγίες που αντιμετωπίστηκαν με Παράγοντα IX (περίοδος μετά τη θεραπεία σε σχέση με την εισαγωγική περίοδο) Αμφίπλευρο ΔΕ Wald 95% Μονόπλευρη τιμή p	-	0,23 (0,12, 0,46) p<0,0001
Προσαρμοσμένος ABR (ΔΕ 95%) για αυθόρμητες αιμορραγίες που αντιμετωπίστηκαν με Παράγοντα IX	1,34 (0,87, 2,06)	0,45 (0,15, 1,39)

Αναλογία ABR για αυθόρμητες αιμορραγίες που αντιμετωπίστηκαν με Παράγοντα IX (περίοδος μετά τη θεραπεία σε σχέση με την εισαγωγική περίοδο) Αμφίπλευρο ΔΕ Wald 95% Μονόπλευρη τιμή p	-	0,34 (0,11, 1,00) p= 0,0254
Προσαρμοσμένος ABR (ΔΕ 95%) για αιμορραγίες στις αρθρώσεις που αντιμετωπίστηκαν με Παράγοντα IX	2,13 (1,58, 2,88)	0,44 (0,19, 1,00)
Αναλογία ABR για αιμορραγίες στις αρθρώσεις που αντιμετωπίστηκαν με Παράγοντα IX (περίοδος μετά τη θεραπεία σε σχέση με την εισαγωγική περίοδο) Αμφίπλευρο ΔΕ Wald 95% Μονόπλευρη τιμή p	-	0,20 (0,09, 0,45) p<0,0001

Συντομογραφίες: ABR = ετησιοποιημένος ρυθμός αιμορραγίας, FAS = σύνολο πλήρους ανάλυσης που περιλαμβάνει και τους 54 ασθενείς που έλαβαν δόση, ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης

Η μέση κατανάλωση της θεραπείας υποκατάστασης του Παράγοντα IX μειώθηκε σημαντικά κατά 248.825,0 IU/έτος/ασθενή (98,42%, μονόπλευρη τιμή $p < 0,0001$) μεταξύ του μήνα 7 και του μήνα 18 και κατά 248.392,6 IU/έτος/ασθενή (96,52%, μονόπλευρη τιμή $p < 0,0001$) μεταξύ των μηνών 7 έως 24 μετά τη θεραπεία με το etranacogene dezaparvonec σε σύγκριση με τη συνήθη προφυλακτική αγωγή με Παράγοντα IX κατά τη διάρκεια της εισαγωγικής περιόδου. Από την ημέρα 21 έως τους μήνες 7 έως 24, 52 από τους 54 (96,3%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία παρέμειναν χωρίς τη συνεχή, συνήθη προφυλακτική αγωγή με Παράγοντα IX.

Συνολικά, παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στους 24 μήνες μετά τη δόση στη μελέτη φάσης 3. Αξίζει να σημειωθεί ότι κανένας από τους ασθενείς δεν παρουσίασε ενδείξεις εξουδετερωτικών αναστολέων του προερχόμενου από το etranacogene dezaparvonec Παράγοντα IX σε διάστημα 2 ετών μετά τη δόση. Ομοίως, κανένας από τους 3 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη φάσης 2β δεν παρουσίασε ενδείξεις εξουδετερωτικών αναστολέων κατά την περίοδο των 3 ετών μετά τη δόση. Οι 3 ασθενείς επέδειξαν κλινικά σημαντικές αυξήσεις της δραστηριότητας του Παράγοντα IX και διέκοψαν τη συνήθη προφυλακτική αγωγή υποκατάστασης του Παράγοντα IX στο διάστημα των 3 ετών μετά τη δόση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Hemgenix σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της αιμορροφιλίας Β (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή, βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η προερχόμενη από το etranacogene dezaparvonec πρωτεΐνη του Παράγοντα IX που παράγεται στο ήπαρ αναμένεται να υποστεί παρόμοια κατανομή και να ακολουθήσει παρόμοια καταβολικά

μονοπάτια, όπως η ενδογενής εγγενής πρωτεΐνη του Παράγοντα IX σε άτομα χωρίς ανεπάρκεια του Παράγοντα IX (βλ. παράγραφο 5.1).

Κλινική φαρμακοκινητική της απόπτωσης

Η φαρμακοκινητική της απόπτωσης μετά τη χορήγηση του etranacogene dezaparvonec χαρακτηρίστηκε με τη χρήση μιας ευαίσθητης δοκιμασίας αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) για την ανίχνευση αλληλουχιών DNA του φορέα σε δείγματα αίματος και σπέρματος, αντίστοιχα. Η δοκιμασία αυτή είναι ευαίσθητη στο διαγονιδιακό DNA, συμπεριλαμβανομένων των θραυσμάτων διασπασμένου DNA. Δεν υποδεικνύει εάν υπάρχει DNA στο κανίτιδιο του φορέα, στα κύτταρα ή στην υγρή φάση της μήτρας (π.χ. πλάσμα αίματος, σπερματικό υγρό) ή εάν υπάρχει ακέραιος φορέας.

Στη μελέτη φάσης 3, παρατηρήθηκε ανιχνεύσιμο DNA του φορέα, με μέγιστες συγκεντρώσεις DNA του φορέα μετά τη δόση στο αίμα ($n = 53/54$) και στο σπέρμα ($n = 42/54$), σε διάμεσο χρόνο (T_{max}) 4 ωρών και 42 ημερών, αντίστοιχα. Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις ήταν $2,2 \times 10^{10}$ αντίγραφα/mL και $3,8 \times 10^5$ αντίγραφα/mL στο αίμα και το σπέρμα, αντίστοιχα. Μετά την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης σε μια μήτρα, η συγκέντρωση του διαγονιδιακού DNA μειώνεται σταθερά. Ως αρνητική κατάσταση απόπτωσης σε ασθενείς ορίστηκε η ύπαρξη 3 διαδοχικών δειγμάτων με συγκέντρωση DNA του φορέα κάτω από το όριο ανίχνευσης ($<LOD$). Χρησιμοποιώντας αυτόν τον ορισμό, ένα σύνολο 56% (30/54) των ασθενών είχαν πετύχει απουσία του DNA του φορέα από το αίμα και 69% (37/54) από το σπέρμα έως τον μήνα 24. Ο διάμεσος χρόνος έως την απουσία απόπτωσης ήταν 52,3 εβδομάδες στο αίμα και 45,8 εβδομάδες στο σπέρμα στους 24 μήνες μετά τη δόση. Αρκετοί ασθενείς δεν επέστρεψαν τον απαιτούμενο αριθμό δειγμάτων αίματος και σπέρματος ώστε να αξιολογηθεί η κατάσταση της απόπτωσης σύμφωνα με τον ορισμό. Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα απόπτωσης που ελήφθησαν από τα τελευταία 2 διαθέσιμα διαδοχικά δείγματα, εντοπίστηκαν συνολικά 40/54 (74%) και 47/54 (87%) ασθενείς που είχαν επιτύχει απουσία του DNA του φορέα από το αίμα και το σπέρμα, αντίστοιχα, στους 24 μήνες μετά τη δόση.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Στη μελέτη φάσης 3, η πλειονότητα ($n=45$) των ασθενών είχε φυσιολογική νεφρική λειτουργία [κάθαρση κρεατινίνης ($CLcr$) ≥ 90 mL/min, όπως ορίζεται από την εξίσωση Cockcroft-Gault], 7 ασθενείς είχαν ήπια νεφρική δυσλειτουργία ($CLcr = 60$ έως 89 mL/min) και 1 ασθενής είχε μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($CLcr = 30$ έως 59 mL/min). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη δραστηριότητα του Παράγοντα IX μεταξύ αυτών των ασθενών.

Το etranacogene dezaparvonec δεν μελετήθηκε σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CLcr = 15$ έως 29 mL/min) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου ($CLcr < 15$ mL/min).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Στη μελέτη φάσης 3, ασθενείς με διαφόρους βαθμούς στεάτωσης του ήπατος κατά την έναρξη δεν παρουσίασαν κλινικώς σημαντικά διαφορετικά επίπεδα δραστηριότητας του Παράγοντα IX.

Δεν μελετήθηκαν ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία και προχωρημένη ίνωση (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενική τοξικότητα

Οι προκλινικές μελέτες ξεκίνησαν με ένα προϊόν γονιδιακής θεραπείας που χρησιμοποιούσε τον ανασυνδυασμένο αδενοσχετιζόμενο ιό οροτύπου 5 (rAAV5) που εκφράζει τον άγριο τύπο του ανθρώπινου Παράγοντα πήξης IX (rAAV5-hFIX). Το etranacogene dezaparvonec (rAAV5-hFIX-Padua) αναπτύχθηκε στη συνέχεια από το rAAV5-hFIX με την εισαγωγή μιας αλλαγής

2 νουκλεοτιδίων στο διαγονίδιο για τον ανθρώπινο Παράγοντα IX, δημιουργώντας έτσι την φυσικά προκύπτουσα παραλλαγή Padua του Παράγοντα IX, η οποία επιδεικνύει σημαντικά αυξημένη δραστηριότητα (βλ. παράγραφο 5.1).

Το επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) παρατηρήθηκε σε δόση 9×10^{13} gc/kg σωματικού βάρους σε πρωτεύοντα θηλαστικά εκτός του ανθρώπου, η οποία είναι περίπου 5 φορές υψηλότερη από τη δόση του etranacogene dezaparvonec των 2×10^{13} gc/kg σωματικού βάρους που χορηγείται στον άνθρωπο.

Η βιοκατανομή του etranacogene dezaparvonec και του προκατόχου του, της γονιδιακής θεραπείας του ανθρώπινου Παράγοντα IX άγριου τύπου, αξιολογήθηκε σε ποντίκια και σε πρωτεύοντα θηλαστικά εκτός του ανθρώπου μετά από ενδοφλέβια χορήγηση (βλ. παράγραφο 5.3). Η δοσοεξαρτώμενη προτιμώμενη κατανομή στο ήπαρ επιβεβαιώθηκε τόσο για τους φορείς όσο και για τη διαγονιδιακή τους έκφραση.

Γονοτοξικότητα

Οι κίνδυνοι σε σχέση με τη γονοτοξικότητα και την αναπαραγωγική ικανότητα αξιολογήθηκαν με το rAAV5-hFIX. Η ανάλυση των θέσεων ενσωμάτωσης στο γονιδιωματικό DNA του ξενιστή διενεργήθηκε σε ηπατικό ιστό από ποντίκια και πρωτεύοντα θηλαστικά εκτός του ανθρώπου στα οποία ενέθηκε το rAAV5-hFIX σε δόση έως και $2,3 \times 10^{14}$ gc/kg σωματικού βάρους, που αντιστοιχεί σε περίπου 10 φορές υψηλότερη δόση από την κλινική δόση στον άνθρωπο. Οι ανακτημένες αλληλουχίες DNA του φορέα του rAAV5-hFIX αντιπροσώπευαν σχεδόν αποκλειστικά μορφές επισώματος που δεν είχαν ενσωματωθεί στο DNA του ξενιστή. Το υπόλοιπο χαμηλό επίπεδο του ενσωματωμένου DNA του rAAV5-hFIX είχε κατανεμηθεί σε ολόκληρο το γονιδίωμα του ξενιστή χωρίς προτιμώμενη ενσωμάτωση σε γονίδια που σχετίζονται με τη διαμεσολάβηση κακοήθους παραλλαγής στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 4.4 Κίνδυνος κακοήθειας ως αποτέλεσμα ενσωμάτωσης του φορέα).

Καρκινογένεση

Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες καρκινογένεσης με το etranacogene dezaparvonec. Παρόλο που δεν υπάρχουν πλήρως επαρκή μοντέλα σε ζώα για την αξιολόγηση του ογκογόνου και καρκινογόνου δυναμικού του etranacogene dezaparvonec σε ανθρώπους, τα τοξικολογικά δεδομένα δεν υποδηλώνουν ανησυχία για ογκογένεση.

Αναπαραγωγική και αναπτυξιακή τοξικότητα

Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων των αξιολογήσεων εμβρύου και γονιμότητας, με το etranacogene dezaparvonec, δεδομένου ότι η πλειονότητα του πληθυσμού των ασθενών που θα λάβει θεραπεία με το Hemgenix είναι άνδρες. Ο κίνδυνος μετάδοσης βλαστικής σειράς μετά τη χορήγηση rAAV5-hFIX σε δόση $2,3 \times 10^{14}$ gc/kg σωματικού βάρους, δηλ. δόση περίπου 10 φορές υψηλότερη από τη συνιστώμενη για τον άνθρωπο, αξιολογήθηκε σε ποντίκια. Η χορήγηση του rAAV5-hFIX οδήγησε σε ανιχνεύσιμο DNA του φορέα στα αναπαραγωγικά όργανα και στο σπέρμα των αρσενικών ζώων. Ωστόσο, μετά το ζευγάρι των ποντικών με θηλυκά ζώα που δεν είχαν λάβει καμία δόση στις 6 ημέρες μετά τη χορήγηση, το DNA του φορέα του rAAV5-hFIX δεν ανιχνεύτηκε στους θηλυκούς αναπαραγωγικούς ιστούς ούτε στους απογόνους, υποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει μετάδοση βλαστικής σειράς από τον πατέρα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη
Πολυσορβικό-20
Χλωριούχο κάλιο
Φωσφορικό κάλιο

Χλωριούχο νάτριο
Φωσφορικό νάτριο
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες

Μετά την αραίωση

Αφού αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) (βλ. παράγραφο 6.6), το Hemgenix μπορεί να φυλαχθεί στους 15°C □ 25°C στον ασκό έγχυσης προστατευμένο από το φως. Ωστόσο, η χορήγηση της δόσης του etranacogene dezaparvonec στον ασθενή θα πρέπει να ολοκληρωθεί εντός 24 ωρών μετά την προετοιμασία της δόσης.

Η σταθερότητα μετά την αραίωση έχει τεκμηριωθεί για ασκούς έγχυσης από συμπολυμερές πολυαιθυλενίου/πολυπροπυλενίου (PE/PP) χωρίς πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC), με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Αραιώστε πριν από τη χρήση.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10 mL διαλύματος σε γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I με πώμα εισχώρησης (από ελαστομερές χλωροβουτυλίου), σφράγιση αλουμινίου με αποσπώμενο καπάκι.

Το Hemgenix παρέχεται σε φιαλίδιο που περιέχει 10 mL.

Ο συνολικός αριθμός φιαλιδίων σε κάθε τελική συσκευασία αντιστοιχεί στην απαιτούμενη δοσολογία για κάθε μεμονωμένο ασθενή, ανάλογα με το σωματικό του βάρος, και παρέχεται στη συσκευασία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς (ΓΤΟ).

Κατά την προετοιμασία και τη χορήγηση του etranacogene dezaparvonec θα πρέπει να φοράτε μέσα ατομικής προστασίας, όπως γάντια, προστατευτικά γυαλιά, προστατευτικό ρουχισμό και μάσκες.

Προετοιμασία του etranacogene dezaparvonec πριν από τη χορήγηση

1. Χρησιμοποιήστε άσηπτες τεχνικές κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας και της χορήγησης του etranacogene dezaparvonec.
2. Χρησιμοποιήστε το/τα φιαλίδιο(α) του etranacogene dezaparvonec μόνο μία φορά (φιαλίδιο(α))

- μίας χρήσης).
3. Επαληθεύστε την απαιτούμενη δόση του etranacogene dezaparivovec με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς. Ο συνολικός αριθμός φιαλιδίων σε κάθε τελική συσκευασία αντιστοιχεί στην απαιτούμενη δοσολογία για κάθε μεμονωμένο ασθενή με βάση το σωματικό του βάρος.
 4. Το etranacogene dezaparivovec πρέπει να αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) πριν από τη χορήγηση.
 - Αναρροφήστε τον όγκο της υπολογισμένης δόσης του Hemgenix (σε mL) από τον/τους ασκό(ους) έγχυσης των 500 mL με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Ο όγκος που θα αναρροφηθεί ποικίλλει ανάλογα με το σωματικό βάρος του ασθενούς.
 - ο Για ασθενείς με σωματικό βάρος <120 kg, αναρροφήστε τον όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) που αντιστοιχεί στη συνολική δόση του Hemgenix (σε mL) από έναν ασκό έγχυσης των 500 mL.
 - ο Για ασθενείς με σωματικό βάρος ≥120 kg, αναρροφήστε τον όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) που αντιστοιχεί στη συνολική δόση του Hemgenix (σε mL) από δύο ασκούς έγχυσης των 500 mL, αναρροφώντας το ήμισυ του όγκου από καθέναν από τους δύο ασκούς έγχυσης των 500 mL.
 - Προσθέστε στη συνέχεια την απαιτούμενη δόση του etranacogene dezaparivovec στον/στους ασκό(ους) έγχυσης για να επανέλθει ο συνολικός όγκος σε κάθε ασκό έγχυσης στα 500 mL.
 5. Προσθέστε τη δόση του Hemgenix απευθείας στο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Μην προσθέτετε τη δόση του Hemgenix στον αέρα εντός του ασκού έγχυσης κατά τη διάρκεια της αραιώσης.
 6. Αναστρέψτε απαλά τον/τους ασκό(ους) έγχυσης τουλάχιστον 3 φορές για να αναμείξετε το διάλυμα και να διασφαλίσετε την ομοιόμορφη κατανομή του αραιωμένου προϊόντος.
 7. Για να αποφύγετε τον σχηματισμό αφρού:
 - Μην ανακινείτε το/τα φιαλίδιο(α) του etranacogene dezaparivovec και τον/τους έτοιμο(ους) ασκό(ους) έγχυσης.
 - Μη χρησιμοποιείτε βελόνες με φίλτρο κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας του etranacogene dezaparivovec.
 8. Για να μειωθεί ο κίνδυνος διαρροής ή/και σχηματισμού αερολύματος, ο/οι ασκός(οί) έγχυσης θα πρέπει να παρέχονται συνδεδεμένοι σε σωλήνωση έγχυσης προγεμισμένη με στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).
 9. Η σωλήνωση έγχυσης που έχει προπληρωθεί με στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) θα πρέπει να συνδεθεί στην κύρια ενδοφλέβια γραμμή έγχυσης, η οποία έχει επίσης προπληρωθεί με στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) πριν από τη χρήση.
 10. Χρησιμοποιείτε αποκλειστικά ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), καθώς η σταθερότητα του etranacogene dezaparivovec δεν έχει προσδιοριστεί με άλλα διαλύματα και αραιωτικά.
 11. Μην εγχύετε το αραιωμένο διάλυμα etranacogene dezaparivovec στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με οποιαδήποτε άλλα προϊόντα.
 12. Μη χρησιμοποιείτε κεντρική γραμμή ή θύρα.

Χορήγηση

13. Το αραιωμένο etranacogene dezaparivovec θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χορήγηση. Το αραιωμένο etranacogene dezaparivovec θα πρέπει να είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα. Εάν υπάρχουν ορατά σωματίδια, θολερότητα ή αποχρωματισμός στον ασκό έγχυσης, μη χρησιμοποιείτε το etranacogene dezaparivovec.
14. Χρησιμοποιήστε το προϊόν το συντομότερο δυνατό μετά την αραιώση. Δεν πρέπει να υπερβαίνετε τον προβλεπόμενο χρόνο αποθήκευσης του αραιωμένου προϊόντος πέραν αυτού που αναφέρεται στην παράγραφο 6.3.
15. Χρησιμοποιήστε ενσωματωμένο (στη γραμμή) φίλτρο 0,2 μm κατασκευασμένο από πολυαιθεροσουλφόνη (PES).
16. Το αραιωμένο διάλυμα του etranacogene dezaparivovec πρέπει να χορηγείται σε περιφερική φλέβα σε ξεχωριστή ενδοφλέβια γραμμή έγχυσης μέσω περιφερικού φλεβικού καθετήρα.
17. Το διάλυμα του etranacogene dezaparivovec θα πρέπει να εγχέεται ακολουθώντας αυστηρά

τον/τους ρυθμό(ους) έγχυσης που αναφέρονται στην παράγραφο 4.2. Η χορήγηση θα πρέπει να ολοκληρωθεί εντός ≤24 ωρών μετά την προετοιμασία της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

18. Μετά την έγχυση όλου του περιεχομένου του/των ασκού(ων) έγχυσης, η γραμμή έγχυσης πρέπει να εκπλυθεί με τον ίδιο ρυθμό έγχυσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) για να διασφαλιστεί ότι έχει χορηγηθεί όλη η ποσότητα του etranacogene dezaparvonec.

Μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης

Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για φαρμακευτικά υπολείμματα.

- Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης στα μάτια, ξεπλύνετε αμέσως τα μάτια με νερό για τουλάχιστον 15 λεπτά. Μη χρησιμοποιείτε διάλυμα αλκοόλης.
- Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης σε τρύπημα από βελόνα, φροντίστε να αιμορραγήσει το τραύμα και πλύνετε καλά την περιοχή της ένεσης με σαπούνι και νερό.
- Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης στο δέρμα, η προσβεβλημένη περιοχή πρέπει να καθαριστεί σχολαστικά με σαπούνι και νερό για τουλάχιστον 15 λεπτά. Μη χρησιμοποιείτε διάλυμα αλκοόλης.
- Σε περίπτωση τυχαίας εισπνοής, μετακινήστε το άτομο σε καθαρό αέρα.
- Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης στο στόμα, ξεπλύνετε το στόμα με άφθονο νερό.
- Σε κάθε περίπτωση, λάβετε επακόλουθη ιατρική φροντίδα.

Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά τα οποία ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το etranacogene dezaparvonec πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό με ιοκτόνο δράση (π.χ., απολυμαντικό που απελευθερώνει χλώριο όπως υποχλωριώδες διάλυμα που περιέχει 0,1% διαθέσιμο χλώριο (1000 ppm)) μετά τη χρήση.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν και τα αναλώσιμα υλικά που μπορεί να έχουν έρθει σε επαφή με το Hemgenix (στερεά και υγρά υπολείμματα) πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για φαρμακευτικά υπολείμματα.

Οι φροντιστές θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον ορθό χειρισμό των υπολειμμάτων που δημιουργούνται από επιμολυσμένα βοηθητικά φαρμακευτικά προϊόντα κατά τη χρήση του Hemgenix.

Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά τα οποία ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το etranacogene dezaparvonec πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό με ιοκτόνο δράση (π.χ., απολυμαντικό που απελευθερώνει χλώριο όπως υποχλωριώδες διάλυμα που περιέχει 0,1% διαθέσιμο χλώριο (1000 ppm)) μετά τη χρήση και στη συνέχεια να αποστειρώνονται σε αυτόκαυστο, εάν είναι εφικτό.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1715/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Φεβρουαρίου 2023
Ημερομηνία πρώτης ανανέωσης: 07 Δεκεμβρίου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Hemgenix σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το Hemgenix, όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς/φροντιστές που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να χρησιμοποιήσουν ή να επιβλέψουν τη χορήγηση του Hemgenix έχουν στη διάθεσή τους/τους έχουν παρασχεθεί τα ακόλουθα εκπαιδευτικά πακέτα. Αυτά τα πακέτα θα μεταφραστούν στην τοπική γλώσσα για να διασφαλιστεί η κατανόηση των προτεινόμενων μέτρων μετριασμού από τους ιατρούς και τους ασθενείς:

- Εκπαιδευτικό Υλικό Ιατρού
- Πακέτο Πληροφοριών Ασθενούς.

Το Εκπαιδευτικό Υλικό Ιατρού αποτελείται από τα εξής:

- Οδηγός για Επαγγελματίες Υγείας,
- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος,
- Οδηγός Ασθενούς/Φροντιστή,
- Κάρτα Ασθενούς.

Το Πακέτο Πληροφοριών Ασθενούς αποτελείται από τα εξής:

- Οδηγός Ασθενούς/Φροντιστή,
- Κάρτα Ασθενούς,
- Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

Βασικά μηνύματα στον Οδηγό για Επαγγελματίες Υγείας:

- Να ενημερωθεί ο ασθενής για τον σημαντικό αναγνωρισμένο κίνδυνο της ηπατοτοξικότητας και τους σημαντικούς δυνητικούς κινδύνους της οριζόντιας μετάδοσης και της μετάδοσης βλαστικής σειράς, της ανάπτυξης αναστολέων του Παράγοντα ΙΧ, της κακοήθειας σε σχέση με την ενσωμάτωση του γονιδιώματος του φορέα, και της θρομβοεμβολής, καθώς και για λεπτομέρειες για τον τρόπο ελαχιστοποίησης αυτών των κινδύνων.
- Προτού ληφθεί μια απόφαση θεραπείας, ο επαγγελματίας υγείας θα πρέπει, όταν παρουσιάζει στον ασθενή το Hemgenix ως θεραπευτική επιλογή, να συζητήσει μαζί του τους κινδύνους, τα οφέλη και τις αβεβαιότητες του Hemgenix, περιλαμβανομένων των εξής:
 - Ότι η χρήση του Hemgenix θα απαιτήσει σε κάποιες περιπτώσεις τη χορήγηση κορτικοστεροειδών για τη διαχείριση της βλάβης στο ήπαρ που θα μπορούσε να προκαλέσει αυτό το φαρμακευτικό προϊόν. Αυτό απαιτεί επαρκή παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας του ασθενούς και την αποφυγή της ταυτόχρονης χρήσης ηπατοτοξικών φαρμακευτικών αγωγών ή παραγόντων, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας και το ενδεχόμενο μειωμένης θεραπευτικής επίδρασης του Hemgenix.
 - Ότι ο υψηλός αριθμός προϋπαρχόντων εξουδετερωτικών αντισωμάτων αντι-AAV5 μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με το Hemgenix. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για τον τίτλο των προϋπαρχόντων εξουδετερωτικών αντισωμάτων αντι-AAV5 πριν από τη θεραπεία με το Hemgenix.
 - Ότι υπάρχει πιθανότητα να μην υπάρξει ανταπόκριση στη θεραπεία με το Hemgenix. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται εξακολουθούν να είναι εκτεθειμένοι σε μακροπρόθεσμους κινδύνους.
 - Ότι η μακροπρόθεσμη επίδραση της θεραπείας δεν μπορεί να προβλεφθεί.
 - Ότι δεν υπάρχουν σχέδια για την επαναχορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ή με απώλεια της ανταπόκρισης.
 - Ότι οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για αναστολείς του Παράγοντα ΙΧ για να παρακολουθείται η ανάπτυξη αναστολέων του Παράγοντα ΙΧ.

- Να υπενθυμίζεται στους ασθενείς η σημασία της ένταξής τους σε ένα μητρώο παρακολούθησης των μακροπρόθεσμων επιδράσεων.
- Ο επαγγελματίας υγείας πρέπει να παρέχει στον ασθενή τον οδηγό ασθενούς και την κάρτα ασθενούς.

Βασικά μηνύματα στον Οδηγό Ασθενούς/Φροντιστή:

- Σημασία της πλήρους κατανόησης των οφελών και των κινδύνων από τη θεραπεία με το Hemgenix, τι είναι γνωστό και τι δεν είναι γνωστό ακόμη για τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις, σχετικά τόσο με την ασφάλεια όσο και με την αποτελεσματικότητα.
- Συνεπώς, προτού ληφθεί μια απόφαση για την έναρξη της θεραπείας, ο ιατρός θα συζητήσει με τον ασθενή τα εξής:
 - Ότι το Hemgenix θα χρειαστεί, σε κάποιες περιπτώσεις, θεραπεία με κορτικοστεροειδή για να ξεπεραστεί η βλάβη στο ήπαρ που μπορεί να προκαλέσει αυτό το φάρμακο, και ότι ο ιατρός θα διασφαλίσει ότι οι ασθενείς θα είναι διαθέσιμοι για τακτικές εξετάσεις αίματος, ώστε να ελέγχεται η ανταπόκριση στο Hemgenix και να αξιολογείται η υγεία του ήπατος. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν τον επαγγελματία υγείας σχετικά με την τρέχουσα χρήση κορτικοστεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών. Εάν ο ασθενής δεν μπορεί να λάβει κορτικοστεροειδή, ο ιατρός μπορεί να συστήσει εναλλακτικά φάρμακα για τη διαχείριση των προβλημάτων με το ήπαρ.
 - Ότι η υψηλού βαθμού προϋπάρχουσα ανοσία κατά του φορέα μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με το Hemgenix, ότι οι ασθενείς αναμένεται να αξιολογηθούν για τον τίτλο προϋπαρχόντων εξουδετερωτικών αντισωμάτων αντι-AAV5 πριν από τη θεραπεία με το Hemgenix.
 - Ότι μπορεί να μην ωφεληθούν όλοι οι ασθενείς από τη θεραπεία με το Hemgenix. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία εξακολουθούν να είναι εκτεθειμένοι σε μακροπρόθεσμους κινδύνους.
 - Λεπτομέρειες για το πώς οι σημαντικοί δυνητικοί κίνδυνοι της οριζόντιας μετάδοσης και της μετάδοσης βλαστικής σειράς, της ανάπτυξης αναστολέων του Παράγοντα ΙΧ, της κακοήθειας σε σχέση με την ενσωμάτωση του γονιδιώματος του φορέα, και της θρομβοεμβολής, μπορούν να αναγνωριστούν και να ελαχιστοποιηθούν με τακτική παρακολούθηση, όπως συνιστάται από τους ιατρούς, συμπεριλαμβανομένων των εξής:
 - Ο ασθενής θα πρέπει να αναζητά άμεση ιατρική συμβουλή για οποιαδήποτε συμπτώματα που υποδηλώνουν θρομβοεμβολικό επεισόδιο.
 - Οι άρρενες ασθενείς με αναπαραγωγική ικανότητα ή οι γυναίκες σύντροφοί τους θα πρέπει να χρησιμοποιούν αντισύλληψη φραγμού για ένα έτος μετά τη χορήγηση του Hemgenix.
 - Ότι το Hemgenix περιέχει ένα συστατικό ιικού φορέα και μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για κακοήγη όγκο. Τακτική παρακολούθηση του ήπατος για τουλάχιστον 5 έτη μετά τη θεραπεία με το Hemgenix απαιτείται σε ασθενείς με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.
 - Οι ασθενείς δεν πρέπει να δωρίζουν αίμα, σπέρμα ή όργανα, ιστούς και κύτταρα για μεταμόσχευση.
 - Ότι ο ασθενής θα λάβει μια κάρτα ασθενούς την οποία θα πρέπει να επιδεικνύει σε οποιοδήποτε ιατρό ή νοσηλευτή κάθε φορά που ο ασθενής έχει ιατρικό ραντεβού.
 - Τη σημασία της συμμετοχής σε ένα μητρώο ασθενών για μακροχρόνια επιτήρηση διάρκειας 15 ετών.

Βασικά μηνύματα στην Κάρτα Ασθενούς:

- Αυτή η κάρτα ενημερώνει τους επαγγελματίες υγείας ότι ο ασθενής έχει λάβει Hemgenix για την Αιμορροφιλία Β.
- Ο ασθενής θα πρέπει να επιδεικνύει την κάρτα ασθενούς σε ιατρό ή νοσηλευτή κάθε φορά που έχει ιατρικό ραντεβού.
- Ο ασθενής θα πρέπει να αναζητά ιατρική συμβουλή για οποιαδήποτε συμπτώματα υποδηλώνουν θρομβοεμβολικό επεισόδιο.
- Ο ασθενής θα πρέπει να κάνει τακτικές εξετάσεις αίματος και ελέγχους σύμφωνα με τις

οδηγίες του ιατρού του.

- Η κάρτα θα πρέπει να προειδοποιεί τους επαγγελματίες υγείας ότι ο ασθενής μπορεί να υποβάλλεται σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου ηπατοτοξικότητας από το Hemgenix.

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του etranacogene dezaparvovect σε ενήλικες ασθενείς με Αιμορροφιλία Β (συγγενής ανεπάρκεια του Παράγοντα ΙΧ) βαριάς μορφής και μετρίως βαριάς μορφής χωρίς ιστορικό αναστολέων του Παράγοντα ΙΧ, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει την τελική έκθεση ανάλυσης μιας μελέτης από ένα μητρώο, σύμφωνα με ένα συμφωνημένο πρωτόκολλο.	31 Δεκεμβρίου 2044

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του etranacogene dezaparvovect σε ενήλικες ασθενείς με Αιμορροφιλία Β (συγγενής ανεπάρκεια του Παράγοντα ΙΧ) βαριάς μορφής και μετρίως βαριάς μορφής χωρίς ιστορικό αναστολέων του Παράγοντα ΙΧ, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της 5ετούς παρακολούθησης της προεγκριτικής Μελέτης CT-AMT-061-01.	30 Ιουνίου 2024
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του etranacogene dezaparvovect σε ενήλικες ασθενείς με Αιμορροφιλία Β (συγγενής ανεπάρκεια του Παράγοντα ΙΧ) βαριάς μορφής και μετρίως βαριάς μορφής χωρίς ιστορικό αναστολέων του Παράγοντα ΙΧ, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα (δεδομένα 5 ετών) της προεγκριτικής Μελέτης CT-AMT-061-02 με 54 ασθενείς.	31 Οκτωβρίου 2025
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του etranacogene dezaparvovect σε ενήλικες ασθενείς με Αιμορροφιλία Β (συγγενής ανεπάρκεια του Παράγοντα ΙΧ) βαριάς μορφής και μετρίως βαριάς μορφής χωρίς ιστορικό αναστολέων του Παράγοντα ΙΧ, ανεξαρτήτως του τίτλου εξουδετερωτικών αντισωμάτων αντι-AAV5, ο ΚΑΚ θα πρέπει να υποβάλει την ενδιάμεση έκθεση ανάλυσης παρακολούθησης 1 έτους μετά την ένταξη των πρώτων 50 ασθενών στη Μελέτη CSL222_4001.	31 Δεκεμβρίου 2026

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Hemgenix 1×10^{13} αντίγραφα γονιδιώματος/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
etranacogene dezaparvovec

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε mL etranacogene dezaparvovec περιέχει 1×10^{13} αντίγραφα γονιδιώματος (gc).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: σακχαρόζη, πολυσορβικό-20, χλωριούχο κάλιο, δισόξινο φωσφορικό κάλιο, χλωριούχο νάτριο, όξινο φωσφορικό νάτριο, υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH), ύδωρ για ενέσιμα. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Φιαλίδιο των 10 mL x (αριθμός φιαλιδίων για τη χορήγηση της δόσης στον ασθενή)
Ειδική για κάθε ασθενή συσκευασία που περιέχει επαρκή ποσότητα φιαλιδίων για τη χορήγηση της δόσης στον ασθενή

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για μία χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς.
Απορρίψτε σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τα φαρμακευτικά υπολείμματα.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1715/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Hemgenix 1 x 10¹³ αντίγραφα γονιδιώματος/mL στείρο πυκνό διάλυμα
etranacogene dezaparvonec
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

10 mL

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Hemgenix 1 x 10¹³ αντίγραφα γονιδιώματος/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση etranacogene dezaparvovec

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας.
Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια Κάρτα Ασθενούς. Διαβάστε την προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες που υπάρχουν σε αυτήν.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Hemgenix και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Hemgenix
3. Πώς χορηγείται το Hemgenix
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Hemgenix
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Hemgenix και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Hemgenix και ποια είναι η χρήση του

Το Hemgenix είναι ένα προϊόν γονιδιακής θεραπείας που περιέχει τη δραστική ουσία etranacogene dezaparvovec. Ένα προϊόν γονιδιακής θεραπείας λειτουργεί παρέχοντας ένα γονίδιο στον οργανισμό για τη διόρθωση ενός γενετικού ελαττώματος.

Το Hemgenix χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της Αιμορροφιλίας Β βαριάς και μετρίως βαριάς μορφής (συγγενής ανεπάρκεια του Παράγοντα ΙΧ) σε ενήλικες που δεν έχουν τώρα ή δεν είχαν στο παρελθόν αναστολείς (εξουδετερωτικά αντισώματα) κατά της πρωτεΐνης του Παράγοντα ΙΧ.

Τα άτομα με Αιμορροφιλία Β γεννιούνται με μια τροποποιημένη μορφή ενός γονιδίου που είναι απαραίτητο για να παραχθεί ο Παράγοντας ΙΧ, μια σημαντική πρωτεΐνη που απαιτείται για να πήξει το αίμα και να σταματήσει οποιαδήποτε αιμορραγία. Τα άτομα με Αιμορροφιλία Β έχουν ανεπαρκή επίπεδα του Παράγοντα ΙΧ και είναι επιρρεπή σε επεισόδια εσωτερικής ή εξωτερικής αιμορραγίας.

Πώς ενεργεί το Hemgenix

Η δραστική ουσία στο Hemgenix βασίζεται σε έναν ιό που δεν προκαλεί ασθένειες στους ανθρώπους. Αυτός ο ιός έχει τροποποιηθεί έτσι ώστε να μην μπορεί να εξαπλωθεί στον οργανισμό, αλλά να μπορεί να μεταφέρει ένα αντίγραφο του γονιδίου του Παράγοντα ΙΧ στα ηπατοκύτταρα. Αυτό επιτρέπει στο ήπαρ να παράγει την πρωτεΐνη του Παράγοντα ΙΧ και να αυξάνει τα επίπεδα του λειτουργικού Παράγοντα ΙΧ στο αίμα. Αυτό βοηθά το αίμα να πήξει πιο φυσιολογικά και

προλαμβάνει ή μειώνει τα αιμορραγικά επεισόδια.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Hemgenix

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Hemgenix

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο etranacogene dezaparvovec ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν πάσχετε από ενεργή λοίμωξη που είναι είτε οξεία (βραχυχρόνια) είτε χρόνια (μακροχρόνια) που δεν ελέγχεται με φάρμακα.
- Εάν το ήπαρ σας δεν λειτουργεί φυσιολογικά λόγω προχωρημένης ηπατικής ίνωσης (ουλοποίηση και πάχυνση του ιστού) ή κίρρωσης (ουλοποίηση λόγω μακροχρόνιας ηπατικής βλάβης).

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή εάν δεν είστε σίγουροι για κάποιο από τα παραπάνω, απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Hemgenix.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν από τη θεραπεία με το Hemgenix

Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει αρκετές εξετάσεις **πριν** σας χορηγηθεί η θεραπεία με το Hemgenix.

Εξετάσεις αίματος για αντισώματα

Ο γιατρός σας θα διεξάγει εξετάσεις αίματος για να ελέγξει για ορισμένα αντισώματα (πρωτεΐνες) πριν από τη θεραπεία με Hemgenix, που θα περιλαμβάνουν τα εξής:

- Εξετάσεις αίματος για να ελεγχθεί η παρουσία αντισωμάτων στο αίμα σας που στρέφονται κατά της πρωτεΐνης του ανθρώπινου Παράγοντα IX (αναστολείς του Παράγοντα IX). Εάν είστε θετικοί για αυτά τα αντισώματα, θα πραγματοποιηθεί άλλη μια εξέταση σε περίπου 2 εβδομάδες. Εάν τόσο τα αποτελέσματα της αρχικής εξέτασης όσο και της επαναληπτικής εξέτασης είναι θετικά, δεν θα ξεκινήσει η χορήγηση του Hemgenix.
- Μπορεί επίσης να πραγματοποιηθούν εξετάσεις αίματος για να ελεγχθεί η ποσότητα αντισωμάτων στο αίμα σας που στρέφονται κατά του τύπου του ιού που χρησιμοποιείται για την παρασκευή του Hemgenix.

Υγεία του ήπατος

Προκειμένου να αποφασιστεί εάν αυτό το φάρμακο είναι κατάλληλο για εσάς, ο γιατρός σας θα ελέγξει την κατάσταση της υγείας του ήπατός σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Hemgenix και θα διενεργήσει:

- Εξετάσεις αίματος για να ελεγχθεί το επίπεδο των ηπατικών ενζύμων στο αίμα σας
- Υπερηχογράφημα ήπατος
- Ελαστογραφία για τον έλεγχο τυχόν ουλοποίησης ή πάχυνσης του ήπατός σας.

Κατά τη διάρκεια ή για λίγο μετά την έγχυση του Hemgenix

Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί **κατά τη διάρκεια ή για λίγο μετά** την έγχυση του Hemgenix.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Σχετιζόμενες με την έγχυση ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά τη χορήγηση της (στάγδην) έγχυσης του Hemgenix. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Hemgenix και για τουλάχιστον 3 ώρες μετά τη χορήγηση του Hemgenix.

- Τα συμπτώματα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρονται στην παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες». Ενημερώστε **αμέσως** τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας εάν εμφανίσετε αυτά ή οποιαδήποτε άλλα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή λίγο μετά από αυτήν.
- Ανάλογα με τα συμπτώματά σας, η έγχυσή σας μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί προσωρινά. Εάν η έγχυση διακοπεί προσωρινά, μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου με βραδύτερο ρυθμό όταν υποχωρήσει η αντίδραση στην έγχυση. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σκεφθεί εάν θα πρέπει να σας χορηγηθούν κορτικοστεροειδή (π.χ., πρεδνιζολόνη ή πρεδνιζόνη) για να βοηθήσουν στη διαχείριση της αντίδρασης στην έγχυση.

Μετά τη θεραπεία με το Hemgenix

Μετά τη θεραπεία με το Hemgenix, ο γιατρός σας θα συνεχίσει να ελέγχει την υγεία σας. Είναι **σημαντικό να συζητάτε το χρονοδιάγραμμα αυτών των εξετάσεων αίματος** με τον γιατρό σας, ώστε να πραγματοποιούνται όπως απαιτείται.

Ηπατικά ένζυμα

Το Hemgenix θα ενεργοποιήσει μια απόκριση στο ανοσοποιητικό σας σύστημα που θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένο επίπεδο ορισμένων ηπατικών ενζύμων στο αίμα σας που ονομάζονται τρανσαμινάσες (τρανσαμινίτιδα). Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά τα επίπεδα των ηπατικών σας ενζύμων για να διασφαλίσει ότι το φάρμακο δρα όπως θα έπρεπε:

- Κατά τους πρώτους 3 μήνες, τουλάχιστον, μετά τη χορήγηση του Hemgenix, θα υποβάλλεστε σε εξετάσεις αίματος μία φορά την εβδομάδα για την παρακολούθηση των επιπέδων των ηπατικών σας ενζύμων.
 - Εάν παρουσιάσετε αύξηση των ηπατικών ενζύμων, μπορεί να υποβάλλεστε σε πιο συχνές εξετάσεις αίματος για να ελέγχονται τα επίπεδα των ηπατικών σας ενζύμων, μέχρι να επανέλθουν σε φυσιολογικά επίπεδα. Μπορεί επίσης να χρειαστεί να πάρετε ένα άλλο φάρμακο (κορτικοστεροειδή) για τη διαχείριση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών.
 - Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να πραγματοποιήσει πρόσθετες εξετάσεις για να αποκλείσει άλλες αιτίες για την αύξηση των ηπατικών σας ενζύμων, εάν χρειαστεί, σε συνεννόηση με έναν γιατρό με εμπειρία στις παθήσεις του ήπατος.
- Ο γιατρός σας θα επαναλαμβάνει τις εξετάσεις των ηπατικών ενζύμων κάθε τρεις μήνες από τον μήνα 4 έως και έναν χρόνο μετά τη χορήγηση του Hemgenix για να συνεχίσει να ελέγχει την υγεία του ήπατός σας. Κατά το δεύτερο έτος μετά τη χορήγηση του Hemgenix, ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τα ηπατικά σας ένζυμα κάθε έξι μήνες. Μετά το δεύτερο έτος, ο γιατρός σας θα ελέγχει τα ηπατικά σας ένζυμα ετησίως για τουλάχιστον 5 χρόνια μετά τη χορήγηση του Hemgenix.

Επίπεδα του Παράγοντα IX

Ο γιατρός σας θα ελέγχει τακτικά τα επίπεδα του Παράγοντα IX για να δει εάν η θεραπεία με το Hemgenix ήταν επιτυχής.

- Κατά τουλάχιστον τους πρώτους 3 μήνες μετά τη χορήγηση του Hemgenix, θα υποβάλλεστε σε εξετάσεις αίματος μία φορά την εβδομάδα για να ελέγχονται τα επίπεδα του Παράγοντα IX.
- Ο γιατρός σας θα επαναλαμβάνει αυτές τις εξετάσεις κάθε τρεις μήνες από τον μήνα 4 έως και 1 χρόνο μετά τη χορήγηση του Hemgenix για να συνεχίσει να ελέγχει τα επίπεδα του Παράγοντα IX. Κατά το δεύτερο έτος μετά τη χορήγηση του Hemgenix, ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τα επίπεδα του Παράγοντα IX κάθε έξι μήνες. Μετά το δεύτερο έτος, ο γιατρός σας θα ελέγχει τα επίπεδα του Παράγοντα IX ετησίως για τουλάχιστον 5 χρόνια μετά τη χορήγηση του Hemgenix.
- Εάν παρουσιάσετε αύξηση των ηπατικών ενζύμων ή χρειαστεί να πάρετε άλλο φάρμακο (π.χ. κορτικοστεροειδή), θα υποβάλλεστε σε πιο συχνές εξετάσεις αίματος για να ελέγχονται τα επίπεδα του Παράγοντα IX, μέχρι τα ηπατικά σας ένζυμα να επανέλθουν σε φυσιολογικές τιμές

ή μέχρι να σταματήσετε να παίρνετε το πρόσθετο φάρμακο.

Χρήση άλλων θεραπειών για την Αιμορροφιλία

Μετά τη χρήση του Hemgenix, απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με το εάν ή ποτέ θα πρέπει να σταματήσετε τις άλλες θεραπείες για την Αιμορροφιλία και για να σχεδιάσετε ένα πλάνο θεραπείας σχετικά με το τι να κάνετε σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης, τραύματος, αιμορραγίας ή οποιονδήποτε διαδικασιών που θα μπορούσαν δυνητικά να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Είναι πολύ σημαντικό να συνεχίσετε την παρακολούθηση και τις επισκέψεις στον γιατρό σας για να διαπιστωθεί εάν χρειάζεται να λάβετε άλλες θεραπείες για τη διαχείριση της Αιμορροφιλίας.

Μη φυσιολογική πήξη του αίματος (θρομβοεμβολικά επεισόδια)

Μετά τη θεραπεία με το Hemgenix, το επίπεδο της πρωτεΐνης του Παράγοντα ΙΧ μπορεί να αυξηθεί. Σε κάποιους ασθενείς, θα μπορούσε να αυξηθεί σε επίπεδα πάνω από το φυσιολογικό εύρος για μια χρονική περίοδο.

- Ασυνήθιστα αυξημένα επίπεδα του Παράγοντα ΙΧ μπορεί να προκαλέσουν μη φυσιολογική πήξη του αίματος, αυξάνοντας τον κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων στο αίμα, όπως στον πνεύμονα (πνευμονική θρομβοεμβολή) ή σε ένα αιμοφόρο αγγείο του ποδιού (φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση). Αυτός ο θεωρητικός κίνδυνος είναι χαμηλός λόγω της εγγενούς σας ανεπάρκειας στον καταρράκτη πήξης σε σύγκριση με τα υγιή άτομα.
- Μπορεί να διατρέχετε κίνδυνο μη φυσιολογικής πήξης του αίματος, εάν έχετε προϋπάρχοντα προβλήματα με την καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία σας (π.χ. ιστορικό καρδιακής νόσου (καρδιαγγειακή νόσος), παχιές και δύσκαμπτες αρτηρίες (αρτηριοσκλήρωση), υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση) ή εάν είστε διαβητικός ή άνω των 50 ετών.
- Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά το αίμα σας για πιθανές ανωμαλίες στα επίπεδα του Παράγοντα ΙΧ, ιδιαίτερα εάν συνεχίσετε να λαμβάνετε τη συνήθη προφυλακτική αγωγή σας με Παράγοντα ΙΧ (θεραπεία υποκατάστασης Παράγοντα ΙΧ) μετά τη χορήγηση του Hemgenix (βλ. επίσης παράγραφο 3 «Πώς να χρησιμοποιήσετε το Hemgenix»).
- Συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας, εάν παρατηρήσετε σημεία μη φυσιολογικής πήξης, όπως αιφνίδιο πόνο στο στήθος, δύσπνοια, αιφνίδια έναρξη μυϊκής αδυναμίας, απώλεια αίσθησης ή/και ισορροπίας, μειωμένη εγρήγορση, δυσκολία στην ομιλία ή πρήξιμο του ενός ή και των δύο ποδιών.

Αποφυγή αιμοδοσιών και δωρεών για μεταμόσχευσεις

Η δραστική ουσία στο Hemgenix μπορεί προσωρινά να απεκκριθεί μέσω του αίματος, του σπέρματος, του μητρικού γάλακτος ή των σωματικών αποβλήτων σας, μια διαδικασία που ονομάζεται απόπτωση (βλ. επίσης παράγραφο 2 «Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα»).

Για να διασφαλιστεί ότι τα άτομα χωρίς αιμορροφιλία Β δεν εκτίθενται στο DNA του Hemgenix μέσω της διαδικασίας απόπτωσης στο σώμα σας ή/και στο σπέρμα σας, δεν θα μπορείτε να δωρίσετε αίμα, σπέρμα ή όργανα, ιστούς και κύτταρα για μεταμόσχευση μετά τη θεραπεία με Hemgenix.

Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς ή ασθενείς με HIV ή άλλη λοίμωξη

Εάν έχετε προβλήματα με το ανοσοποιητικό σας σύστημα (εάν είστε ανοσοκατεσταλμένοι), υποβάλλετε ή θα υποβληθείτε σε θεραπεία που καταστέλλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα, ή έχετε HIV ή άλλη νέα ή πρόσφατη λοίμωξη, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν μπορείτε να λάβετε το Hemgenix.

Εξουδετερωτικά αντισώματα κατά των πρωτεϊνών του Παράγοντα ΙΧ (αναστολείς του

Παράγοντα IX)

Τα εξουδετερωτικά αντισώματα κατά των πρωτεϊνών του Παράγοντα IX μπορεί να εμποδίσουν τη σωστή δράση του Hemgenix. Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει το αίμα σας για αυτά τα αντισώματα, εάν οι αιμορραγίες σας δεν ελέγχονται ή εάν επανέλθουν μετά τη χορήγηση του Hemgenix (βλ. επίσης παράγραφο 3 «Πώς να χρησιμοποιήσετε το Hemgenix»).

Λήψη γονιδιακής θεραπείας ξανά στο μέλλον

Μετά τη λήψη του Hemgenix, το ανοσοποιητικό σας σύστημα θα παράγει αντισώματα κατά του κελύφους του φορέα AAV. Δεν είναι ακόμη γνωστό εάν ή υπό ποιες συνθήκες η θεραπεία με το Hemgenix μπορεί να επαναληφθεί. Επίσης, δεν είναι ακόμη γνωστό εάν ή υπό ποιες συνθήκες μπορεί να είναι δυνατή η επακόλουθη χρήση μιας άλλης γονιδιακής θεραπείας.

Κίνδυνος κακοήθειας που σχετίζεται δυνητικά με το Hemgenix

- Το Hemgenix θα εισέλθει στα ηπατοκύτταρα και θα μπορούσε ενδεχομένως να εισέλθει στο DNA των ηπατοκυττάρων ή στο DNA άλλων κυττάρων του σώματος. Κατά συνέπεια, το Hemgenix θα μπορούσε να συμβάλει στον κίνδυνο για καρκίνο, όπως ο καρκίνος του ήπατος (ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα). Αν και δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής σχετικές ενδείξεις στις κλινικές μελέτες, κάτι τέτοιο παραμένει πιθανό λόγω της φύσης του φαρμάκου. Συνεπώς, θα πρέπει να συζητήσετε αυτό το θέμα με τον γιατρό σας.
- Εάν είστε ασθενής με προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα [π.χ. έχετε ηπατική ίνωση (ουλοποίηση και πάχυνση του ήπατος) ή ηπατίτιδα B, ηπατίτιδα C, λιπώδες ήπαρ (μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος [NAFLD]) ή καταναλώνετε υπερβολικές ποσότητες αλκοόλ], ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά (π.χ. ετησίως) τη μακροπρόθεσμη υγεία του ήπατος σας για τουλάχιστον 5 χρόνια μετά τη χορήγηση του Hemgenix και θα πραγματοποιεί τις ακόλουθες εξετάσεις:
 - Ετήσιος υπέρηχος ήπατος και
 - Ετήσια εξέταση αίματος για τον έλεγχο τυχόν αυξήσεων της επονομαζόμενης άλφα-φετοπρωτεΐνης.
- Μετά τη θεραπεία με το Hemgenix, αναμένεται από εσάς να ενταχθείτε σε μια μελέτη παρακολούθησης για να βοηθήσετε να μελετηθούν η μακροπρόθεσμη ασφάλεια της θεραπείας για 15 χρόνια, το πόσο καλά συνεχίζει να δρα και οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να σχετίζονται με τη θεραπεία. Σε περίπτωση καρκίνου, ο γιατρός σας μπορεί να λάβει ένα δείγμα του καρκίνου σας (βιοψία) για να ελέγξει εάν το Hemgenix έχει εισέλθει στο κυτταρικό DNA.

Παιδιά και έφηβοι

Το Hemgenix δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Hemgenix

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Εάν παίρνετε φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν βλάβη στο ήπαρ (ηπατοτοξικά φάρμακα), ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι μπορεί να χρειαστεί να σταματήσετε αυτό το φάρμακο για να μπορέσετε να πάρετε το Hemgenix.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Hemgenix σε γυναίκες με αιμορροφιλία B.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν σας χορηγηθεί το Hemgenix.

- Η θεραπεία με Hemgenix δεν συνιστάται σε γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες. Δεν είναι ακόμη γνωστό εάν το Hemgenix μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε αυτές τις ασθενείς, καθώς οι επιδράσεις στην εγκυμοσύνη και στο αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές.
- Το Hemgenix δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό σας όταν σας χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας.
- Το Hemgenix δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογννήτα/βρέφη.

Χρήση αντισύλληψης και αποφυγή εγκυμοσύνης της συντρόφου για ένα χρονικό διάστημα

Αφού ένας άνδρας ασθενής λάβει θεραπεία με Hemgenix, ο ασθενής και οποιαδήποτε γυναίκα σύντροφός του πρέπει να αποφύγουν την εγκυμοσύνη για 12 μήνες. Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη (π.χ. αντισύλληψη φραγμού, όπως προφυλακτικό ή διάφραγμα). Αυτό γίνεται για να αποφευχθεί ο θεωρητικός κίνδυνος της μετάδοσης του γονιδίου του Παράγοντα IX που προέρχεται από τη θεραπεία του πατέρα με το Hemgenix σε ένα παιδί, με άγνωστες συνέπειες. Για τον ίδιο λόγο, οι άνδρες ασθενείς δεν πρέπει να δωρίζουν σπέρμα. Συζητήστε με τον γιατρό σας ποιες μέθοδοι αντισύλληψης είναι κατάλληλες.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Hemgenix έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν παρουσιαστεί προσωρινή ζάλη, κούραση και κεφαλαλγίες λίγο μετά την έγχυση του Hemgenix. Εάν επηρεαστείτε, θα πρέπει να είστε προσεκτικοί μέχρι να είστε σίγουροι ότι το Hemgenix δεν επηρεάζει αρνητικά την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με αυτό.

Το Hemgenix περιέχει νάτριο και κάλιο

- Το φάρμακο περιέχει 35,2 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλάτος) σε κάθε φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με το 1,8% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.
- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει κάλιο, λιγότερο από 1 mmol (39 mg) ανά φιαλίδιο, δηλαδή ουσιαστικά δεν περιέχει κάλιο.

3. Πώς χορηγείται το Hemgenix

Το Hemgenix θα σας δοθεί σε νοσοκομειακό περιβάλλον υπό την καθοδήγηση ιατρού με εμπειρία και κατάρτιση στη θεραπεία της πάθησής σας, της αιμορροφιλίας B.

Το Hemgenix θα σας χορηγηθεί **μόνο μία φορά** με μια εφάπαξ βραδεία έγχυση (στάγδην) σε μια φλέβα. Η έγχυση χρειάζεται συνήθως 1 έως 2 ώρες για να ολοκληρωθεί.

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη σωστή δόση για εσάς, με βάση το σωματικό σας βάρος.

Διακοπή της θεραπείας με εξωγενή Παράγοντα IX

- Μπορεί να χρειαστούν αρκετές εβδομάδες μέχρι να γίνει εμφανής ο βελτιωμένος έλεγχος της αιμορραγίας μετά την έγχυση του Hemgenix και μπορεί να χρειαστεί να συνεχίσετε τη θεραπεία

υποκατάστασης με εξωγενή Παράγοντα IX κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων μετά την έγχυση του Hemgenix.

- Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά το αίμα σας για τα επίπεδα δραστηριότητας του Παράγοντα IX, δηλ. εβδομαδιαίως για τουλάχιστον τους πρώτους 3 μήνες, και σε τακτά χρονικά διαστήματα στη συνέχεια, και θα αποφασίσει εάν και πότε θα πρέπει να λάβετε, να μειώσετε ή να διακόψετε τη θεραπεία με εξωγενή Παράγοντα IX (βλ. παράγραφο 2).

Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση του Hemgenix, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες με το Hemgenix.

Πολύ συχνές (μπορεί να εμφανιστούν σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς)

- Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα (αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης)
- Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στο αίμα (αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση)
- Κεφαλαλγία
- Γριπώδης συνδρομή (ασθένεια που μοιάζει με τη γρίπη)
- Αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, που είναι ένας δείκτης της φλεγμονής
- Αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση (αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία), αντίδραση στο σημείο της έγχυσης, ζάλη, φαγούρα (κνησμός) στα μάτια, ερυθρότητα του δέρματος (έξαψη), πόνος στο στομάχι (στην κοιλιά), κνησμώδες εξάνθημα (κνίδωση), δυσφορία στο στήθος και πυρετός)

Συχνές (μπορεί να εμφανιστούν σε έως και 1 στους 10 ασθενείς)

- Ζάλη
- Τάση για έμετο (ναυτία)
- Κούραση (κόπωση)
- Γενική αίσθηση αδιαθεσίας (κακουχία)
- Αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης στο αίμα, μια κίτρινη ουσία που προέρχεται από τη διάσπαση των ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Αυξημένα επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης στο αίμα, ενός ενζύμου (μια πρωτεΐνη) που βρίσκεται κυρίως στην καρδιά, στον εγκέφαλο και στους σκελετικούς μύες

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας.

Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναφέρεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Hemgenix

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε ιατρούς.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του φιαλιδίου και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τα φιαλίδια στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από το φως.

Αραιώστε πριν από τη χρήση.

Μόλις αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) , το Hemgenix μπορεί να φυλαχθεί στους 15°C □ 25°C στον ασκό έγχυσης προστατευμένο από το φως για έως και 24 ώρες μετά την προετοιμασία της δόσης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε σωματίδια, θολερότητα ή αποχρωματισμό.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Hemgenix

- Η δραστική ουσία είναι το etranacogene dezaparnovec. Κάθε mL etranacogene dezaparnovec περιέχει 1×10^{13} αντίγραφα γονιδιώματος (gc)/mL.
- Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι σακχαρόζη, πολυσορβικό-20, χλωριούχο κάλιο, δισόξινο φωσφορικό κάλιο, χλωριούχο νάτριο, όξινο φωσφορικό νάτριο, υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH), ύδωρ για ενέσιμα (βλ. επίσης παράγραφο 2 «Το Hemgenix περιέχει νάτριο και κάλιο.»).

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς.

Εμφάνιση του Hemgenix και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Hemgenix είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Το Hemgenix είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

Το Hemgenix παρέχεται σε φιαλίδιο που περιέχει 10 mL etranacogene dezaparnovec.

Ο συνολικός αριθμός φιαλιδίων σε μια συσκευασία αντιστοιχεί στην απαιτούμενη δοσολογία για κάθε μεμονωμένο ασθενή, ανάλογα με το σωματικό του βάρος, και παρέχεται στη συσκευασία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76

D-35041 Marburg

Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

CSL Behring NV

Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV

Tél/Tel: +32 15 28 89 20

България

МагнаФарм България ЕАД

Тел: +359 2 810 3949

Magyarország

CSL Behring Kft.

Tel: +36 1 213 4290

Česká republika

CSL Behring s.r.o.

Tel: +420 702 137 233

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 ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 7255 660

España

CSL Behring S.A.

Tel: +34 933 67 1870

France

CSL Behring SA

Tél: +33 1 53 58 54 00

Hrvatska

Marti Farm d.o.o.

Tel: +385 1 5588297

Ireland

CSL Behring GmbH

Tel: +49 69 305 17254

Ísland

CSL Behring AB

Sími: +46 8 544 966 70

Italia

CSL Behring S.p.A.

Tel: +39 02 34964 200

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA

Tel: +371 6 7450497

Lietuva

CentralPharma Communications UAB

Tel: +370 5 243 0444

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Σημαντικό: Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) πριν από τη χρήση.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς (ΓΤΟ).

Κατά την προετοιμασία και τη χορήγηση του etranacogene dezaparvovec θα πρέπει να φοράτε μέσα ατομικής προστασίας, όπως γάντια, προστατευτικά γυαλιά, προστατευτικό ρουχισμό και μάσκες.

Προετοιμασία του etranacogene dezaparvovec πριν από τη χορήγηση

1. Χρησιμοποιήστε άσηπτες τεχνικές κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας και της χορήγησης του etranacogene dezaparvovec.
2. Χρησιμοποιήστε το/τα φιαλίδιο(α) του etranacogene dezaparvovec μόνο μία φορά (φιαλίδιο(α) μίας χρήσης).
3. Επαληθεύστε την απαιτούμενη δόση του etranacogene dezaparvovec με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς. Ο συνολικός αριθμός φιαλιδίων σε κάθε τελική συσκευασία αντιστοιχεί στην απαιτούμενη δοσολογία για κάθε μεμονωμένο ασθενή με βάση το σωματικό του βάρος.
4. Το etranacogene dezaparvovec πρέπει να αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) πριν από τη χορήγηση.
 - Αναρροφήστε τον όγκο της υπολογισμένης δόσης του Hemgenix (σε mL) από τον/τους ασκό(ους) έγχυσης των 500 mL με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Ο όγκος που θα αναρροφηθεί ποικίλλει ανάλογα με το σωματικό βάρος του ασθενούς.
 - ο Για ασθενείς με σωματικό βάρος <120 kg, αναρροφήστε τον όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) που αντιστοιχεί στη συνολική δόση του Hemgenix (σε mL) από έναν ασκό έγχυσης των 500 mL.
 - ο Για ασθενείς με σωματικό βάρος ≥120 kg, αναρροφήστε τον όγκο ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) που αντιστοιχεί στη συνολική δόση του Hemgenix (σε mL) από δύο ασκούς έγχυσης των 500 mL, αναρροφώντας το ήμισυ του όγκου από καθέναν από τους δύο ασκούς έγχυσης των 500 mL.
 - Προσθέστε στη συνέχεια την απαιτούμενη δόση του Hemgenix στον/στους ασκό(ους) έγχυσης για να επανέλθει ο συνολικός όγκος σε κάθε ασκό έγχυσης στα 500 mL.
5. Προσθέστε τη δόση του Hemgenix απευθείας στο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%). Μην προσθέτετε τη δόση του Hemgenix στον αέρα εντός του ασκού έγχυσης κατά τη διάρκεια της αραιώσης.
6. Αναστρέψτε απαλά τον/τους ασκό(ους) έγχυσης τουλάχιστον 3 φορές για να αναμείξετε το διάλυμα και να διασφαλίσετε την ομοιόμορφη κατανομή του αραιωμένου προϊόντος.
7. Για να αποφύγετε τον σχηματισμό αφρού:
 - Μην ανακινείτε το/τα φιαλίδιο(α) του etranacogene dezaparvovec και τον/τους έτοιμο(ους)

- ασκό(ους) έγχυσης.
- Μη χρησιμοποιείτε βελόνες με φίλτρο κατά τη διάρκεια της προετοιμασίας του etranacogene dezaparvonec.
- 8. Για να μειωθεί ο κίνδυνος διαρροής ή/και σχηματισμού αερολύματος, ο/οι ασκό(οί) έγχυσης θα πρέπει να παρέχονται συνδεδεμένοι σε σωλήνωση έγχυσης προγεμισμένη με στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%).
- 9. Η σωλήνωση έγχυσης που έχει προπληρωθεί με στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) θα πρέπει να συνδεθεί στην κύρια ενδοφλέβια γραμμή έγχυσης, η οποία έχει επίσης προπληρωθεί με στείρο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) πριν από τη χρήση.
- 10. Χρησιμοποιείτε αποκλειστικά ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), καθώς η σταθερότητα του etranacogene dezaparvonec δεν έχει προσδιοριστεί με άλλα διαλύματα και αραιωτικά.
- 11. Μην εγχύετε το αραιωμένο διάλυμα etranacogene dezaparvonec στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με οποιαδήποτε άλλα προϊόντα.
- 12. Μη χρησιμοποιείτε κεντρική γραμμή ή θύρα.

Χορήγηση

- 13. Το αραιωμένο etranacogene dezaparvonec θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χορήγηση. Το αραιωμένο etranacogene dezaparvonec θα πρέπει να είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα. Εάν υπάρχουν ορατά σωματίδια, θολερότητα ή αποχρωματισμός στον ασκό έγχυσης, μη χρησιμοποιείτε το etranacogene dezaparvonec.
- 14. Χρησιμοποιήστε το προϊόν το συντομότερο δυνατό μετά την αραιώση. Δεν πρέπει να υπερβαίνετε τον προβλεπόμενο χρόνο αποθήκευσης του αραιωμένου προϊόντος πέραν αυτού που αναφέρεται στην παράγραφο 6.3 της ΠΧΠ.
- 15. Χρησιμοποιήστε ενσωματωμένο (στη γραμμή) φίλτρο 0,2 μm κατασκευασμένο από πολυαιθεροσουλφόνη (PES).
- 16. Το αραιωμένο διάλυμα του etranacogene dezaparvonec πρέπει να χορηγείται σε περιφερική φλέβα σε ξεχωριστή ενδοφλέβια γραμμή έγχυσης μέσω περιφερικού φλεβικού καθετήρα.
- 17. Το διάλυμα του etranacogene dezaparvonec θα πρέπει να εγχέεται ακολουθώντας αυστηρά τον/τους ρυθμό(ους) έγχυσης που αναφέρονται στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ. Η χορήγηση θα πρέπει να ολοκληρωθεί εντός ≤24 ωρών μετά την προετοιμασία της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ).
- 18. Μετά την έγχυση όλου του περιεχομένου του/των ασκού(ων) έγχυσης, η γραμμή έγχυσης πρέπει να εκπλυθεί με τον ίδιο ρυθμό έγχυσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) για να διασφαλιστεί ότι έχει χορηγηθεί όλη η ποσότητα του etranacogene dezaparvonec.

Μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης

Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για φαρμακευτικά υπολείμματα.

- ο Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης στα μάτια, ξεπλύνετε αμέσως τα μάτια με νερό για τουλάχιστον 15 λεπτά. Μη χρησιμοποιείτε διάλυμα αλκοόλης.
- ο Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης σε τρύπημα από βελόνα, φροντίστε να αιμορραγήσει το τραύμα και πλύνετε καλά την περιοχή της ένεσης με σαπούνι και νερό.
- ο Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης στο δέρμα, η προσβεβλημένη περιοχή πρέπει να καθαριστεί σχολαστικά με σαπούνι και νερό για τουλάχιστον 15 λεπτά. Μη χρησιμοποιείτε διάλυμα αλκοόλης.
- ο Σε περίπτωση τυχαίας εισπνοής, μετακινήστε το άτομο σε καθαρό αέρα.
- ο Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης στο στόμα, ξεπλύνετε το στόμα με άφθονο νερό.
- ο Σε κάθε περίπτωση, λάβετε επακόλουθη ιατρική φροντίδα.

Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά τα οποία ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το etranacogene dezaparvonec πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό με ιοκτόνο δράση (π.χ., απολυμαντικό που απελευθερώνει χλώριο όπως υποχλωριώδες διάλυμα που περιέχει 0,1% διαθέσιμο

χλώριο (1000 ppm)) μετά τη χρήση.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν και τα αναλώσιμα υλικά που μπορεί να έχουν έρθει σε επαφή με το Hemgenix (στερεά και υγρά υπολείμματα) πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για φαρμακευτικά υπολείμματα. Ωστόσο, ο κίνδυνος μιας ανεπιθύμητης ενέργειας στην ανθρώπινη υγεία σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης στο Hemgenix και οι περιβαλλοντικοί κίνδυνοι θεωρούνται αμελητέοι.

Οι φροντιστές θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον ορθό χειρισμό των υπολειμμάτων που δημιουργούνται από επιμολυσμένα βοηθητικά φαρμακευτικά προϊόντα κατά τη χρήση του Hemgenix.

Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά τα οποία ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το etranacogene dezaparvones πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό με ιοκτόνο δράση (π.χ., απολυμαντικό που απελευθερώνει χλώριο όπως υποχλωριώδες διάλυμα που περιέχει 0,1% διαθέσιμο χλώριο (1000 ppm)) μετά τη χρήση και στη συνέχεια να αποστειρώνονται σε αυτόκαυστο, εάν είναι εφικτό.